

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2001-522348
(P2001-522348A)

(43) 公表日 平成13年11月13日 (2001.11.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 C 229/36		C 0 7 C 229/36	
A 6 1 K 49/00		A 6 1 K 49/00	C
C 0 7 C 229/26		C 0 7 C 229/26	
229/76		229/76	
233/48		233/48	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-505636
(86) (22) 出願日 平成9年7月24日 (1997.7.24)
(85) 翻訳文提出日 平成11年1月28日 (1999.1.28)
(86) 国際出願番号 PCT/EP 97/03997
(87) 国際公開番号 WO 98/05626
(87) 国際公開日 平成10年2月12日 (1998.2.12)
(31) 優先権主張番号 M I 9 6 A 0 0 1 6 8 5
(32) 優先日 平成8年8月2日 (1996.8.2)
(33) 優先権主張国 イタリア (I T)

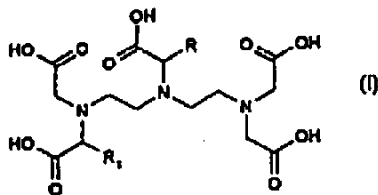
(71) 出願人 ブラッコ・エッセ・ピ・ア
イタリア国、イー20134 ミラノ、ヴィ
ア・エ・フォッリ、50
(72) 発明者 アネッリ、ピエル・ルチオ
イタリア国、イー20134 ミラノ、ヴィ
ア・エ・フォッリ、50
(72) 発明者 ロッリ、マルコ
イタリア国、イー20156 ミラノ、ヴィ
ア・コンソーレ・マルセロ、18/1
(72) 発明者 フェデリ、フランコ
イタリア国、イー20134 ミラノ、ヴィ
ア・エ・フォッリ、50
(74) 代理人 弁理士 津国 肇 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改善された血清緩和性 (In-Serum-Relaxivity) を有する診断用画像造影剤

(57) 【要約】

ラセミ体及び光学的に活性な両方の形式 (I) :

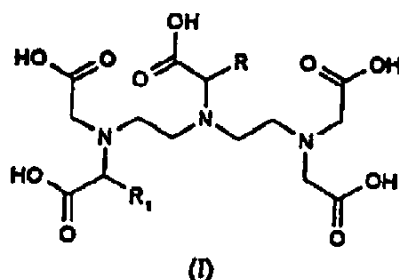


【式中、Rは、H、或いは直鎖若しくは分岐鎖状の、飽和若しくは不飽和のC₁-C₂₀アルキル (1つ若しくはそれ以上の-CH(OH)-、-CONH-、-NHC O-、-CO-、-CH(NH₂)-、-SO-、-S O₂-、-S O₂NH-基、及び/又は1つ若しくはそれ以上のN、O、S原子で場合により中断されており、1つ若しくはそれ以上の-COOH基及び/又はそのアミド若しくはエステル誘導体で場合により置換されている) であり、ここで該アルキル鎖は、独立して同一若しくは異なった少なくとも2つの、単独若しくは縮合した、環式L残基で中断又は置換されており、ただし、あるL残基が一緒に縮合している場合、得られる多環式単

位は、3を越える環式基を有さず、ここで、Lは、炭素環若しくは複素環式の、飽和若しくは不飽和若しくは芳香族環式単位 (5~6個の原子を有し、独立して同一若しくは異なった1つ若しくはそれ以上のX基で場合により置換されている) であり、ここで、Xは、OH、ハロゲン、NH₂、NHZ、N(Z)₂、-OZ-、-SZ-、COZであり、ここでZ基は、独立して、C₁-C₈の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル (1つ又はそれ以上の-OH、-COOH、又はアルコキシ基で場合により置換されている) であることができるか、或いは該X基は、-COOH基若しくはその誘導体 (エステル若しくはアミド基など)、又は-SOZH基若しくはそのアミノ誘導体であり; R₁は、Rと同一であるが、ただしR及びR₁は、同時にHであることはできず; Rが、Hとは異なる場合、R₁は、Hであり; R₁が、Hとは異なる場合、Rは、Hである] の化合物、並びに式 (I) の化合物の、原子番号20~31、39、42~44、49、及び57~83の金属イオンとの錯体、及び第一級、第二級、若しくは第三級アミン、又は塩基性アミノ酸から選択される生理学的に許容しうる有機塩基、或い

【特許請求の範囲】

1. ラセミ体及び光学的に活性な両方の形の一般式 (I) :



[式中:]

Rは、H、或いは直鎖若しくは分岐鎖状の、飽和若しくは不飽和のC₁ - C₂₀アルキル（1つ若しくはそれ以上の-CH(OH)-、-CONH-、-NHCO-、-CO-、-CH(NH₂)-、-SO-、-SO₂-、SO₂NH-基、及び／又は1つ若しくはそれ以上のN、O、S原子で場合により中断されており、1つ若しくはそれ以上の-COOH基及び／又はそのアミド若しくはエステル誘導体で場合により置換されている）であり、ここで該アルキル鎖は、独立して同一若しくは異なった少なくとも2つの、単独若しくは縮合した、環式L残基で中断又は置換されており、

ただし、あるL残基と一緒に縮合している場合、得られる多環式単位は、3を越える環式基を有さず、ここで、

Lは、炭素環若しくは複素環式の、飽和若しくは不飽和若しくは芳香族環式単位（5～6個の原子を有し、独立して同一若しくは異なった1つ若しくはそれ以上のX基で場合により置換されている）であり、ここで、

Xは、OH、ハロゲン、NH₂、NHZ、N(Z)₂、-OZ-、-SZ-、COZであり、ここでZ基は、独立して、C₁ - C₅直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル（1つ若しくはそれ以上の-OH、-COOH、又はアルコキシ基で場合により置換されている）であることができるか、或いは該X基は、-COOH基若しくはその誘導体（エステル若しくはアミド基など）、又は-SOZH基若しくはそのアミド誘導体であり；

R₁は、Rと同一であるが、ただし

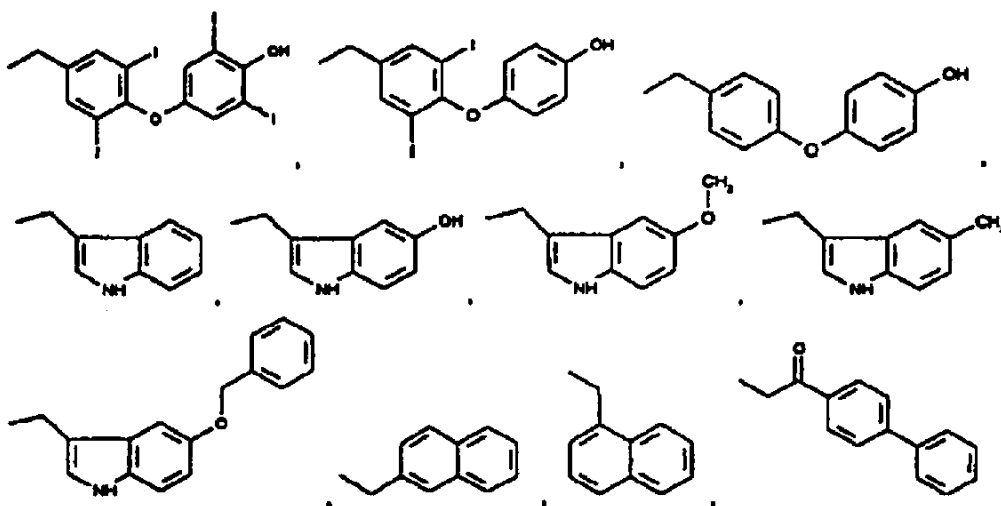
R及びR₁は、同時にHであることはできず；

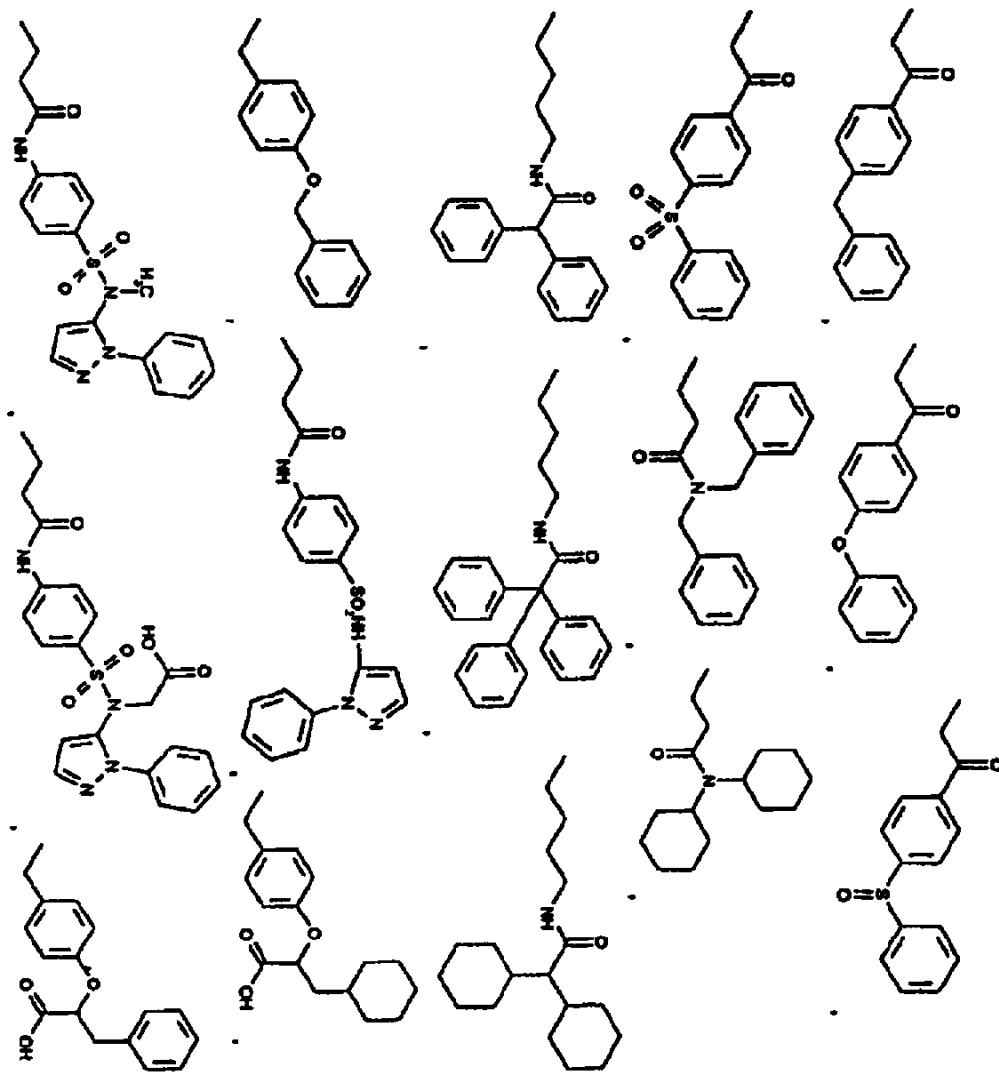
Rが、Hとは異なる場合、R₁は、Hであり；

R₁が、Hとは異なる場合、Rは、Hである]

の化合物、並びに式(I)の化合物の、原子番号20～31、39、42～44、49、及び57～83の金属イオンとの錯体、及び第一級、第二級、若しくは第三級アミン、又は塩基性アミノ酸から選択される生理学的に許容しうる有機塩基、或いはそのカチオンが、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、若しくはその混合物である無機塩基とのその塩。

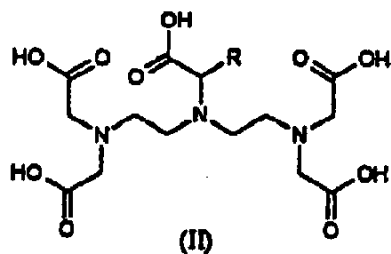
2. R又はR₁が、以下の群：





から選択される、請求項1記載の化合物。

3. ラセミ体及び光学的に活性な両方の形の、一般式 (II) :



〔式中、Rは、請求項1と同一の定義を有するが、Hとは異なる〕の請求項1記載の化合物、並びに式 (II) の化合物の、原子番号20～31、39、42～44、

49、及び57～83の金属イオンとの錯体、及び第一級、第二級、若しくは第三級アミン、又は塩基性アミノ酸から選択される生理学的に許容しうる有機塩基、或いはそのカチオンが、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、若しくはその混合物である無機塩基とのその塩。

4. 錯体となっている二若しくは三価の金属イオンが、 $\text{Fe}^{(2+)}$ 、 $\text{Fe}^{(3+)}$ 、 $\text{Cu}^{(2+)}$ 、 $\text{Cr}^{(3+)}$ 、 $\text{Gd}^{(3+)}$ 、 $\text{Eu}^{(3+)}$ 、 $\text{Dy}^{(3+)}$ 、 $\text{La}^{(3+)}$ 、 $\text{Yb}^{(3+)}$ 、及び $\text{Mn}^{(2+)}$ から選択される、請求項1～3に記載の化合物。

5. N, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシン；

N, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(4-ヒドロキシフェニル)-L-チロシン；

N, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(3, 5-ジヨード-4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシン；

N, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(3-ヨード-4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシン；

N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N, N-[-ビス(フェニルメチル)]-L-グルタミン；

N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N, N-[-ジシクロヘキシル]-L-グルタミン；

N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]- N^6 -[ジフェニルアセチル]-L-リシン；

N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]- N^6 -[トリフェニルアセチル]-L-リシン；

N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]- N^6 -(ジシクロヘキシルアセチル)-L-リシン；

[N-[4-カルボキシ-4-[ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)-アミノ]エチル]アミノ]-1-オキソブチル]-L-トリプトファン；

[[N, N-ビス[-2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-L

ートリプトファン

からなる群から選択される、請求項1～3に記載の化合物。

6. 以下の群：

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成したN, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシン(1:2)のガドリニウム錯体；

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成したN, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(4-ヒドロキシフェニル)-L-チロシン(1:2)のガドリニウム錯体；

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成したN, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(3, 5-ジヨード-4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシン(1:2)のガドリニウム錯体；

N, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(3-ヨード-4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシンのガドリニウム錯体；

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成した N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N, N-ビス(フェニルメチル)-L-グルタミン(1:2)のガドリニウム錯体；

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成した N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N, N-[ジシクロヘキシル]-L-グルタミン(1:2)のガドリニウム錯体；

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成した[N-[4-カルボキシ-4-[ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]アミノ]-1-オキソブチル]-L-トリプトファンのガドリニウム錯体；

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成した N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]- N^6 -(ジフェ

ニルアセチル) - L - リシン (1 : 2) のガドリニウム錯体；

1 - デオキシ - 1 - (メチルアミノ) - D - グルシトールと塩形成した N^2 ,
 N^2 - ビス [2 - [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] - N^6 - (トリ

フェニルアセチル) - L - リシン (1 : 2) のガドリニウム錯体；

1 - デオキシ - 1 - (メチルアミノ) - D - グルシトールと塩形成した N^2 ,
 N^2 - ビス [2 - [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] - N^6 - (ジシク

ロヘキシルアセチル) - L - リシン (1 : 2) のガドリニウム錯体；

1 - デオキシ - 1 - (メチルアミノ) - D - グルシトールと塩形成した [[N
 , N - ビス [2 - [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] - L - トリプ
 トファン (1 : 2) のガドリニウム錯体；

から選択される、請求項3記載の常磁性キレート。

7. SeronormTM Humanで再構築されたヒト血清における、0～1 mMの濃度、20 MHz、39℃における緩和値 (r_1 、 r_2) が、 $15\text{ s}^{-1}\text{ mM}^{-1}$ より高いか、又は同一であることを更に特徴とする、請求項1～6に記載の化合物。

8. 請求項1～6に記載の錯体キレートの少なくとも1つ、又は生理学的に許容しうるその塩を含有する、磁気共鳴画像法用造影診断用医薬組成物。

9. 核磁気共鳴の使用によるヒト又は動物の身体器官及び／又は組織の画像化のための、請求項8記載の医薬組成物。

10. 核磁気共鳴の使用によるヒト又は動物の身体器官及び／又は組織の画像を得るためのM. R. I. 用診断処方物の調製のための、請求項1～6に記載の化合物の錯体キレート、又はその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

改善された血清緩和性 (In-Serum-Relaxivity) を有する診断用画像造影剤

発明の技術分野

本発明は、磁気共鳴画像法 (M. R. I.)、すなわち生きているヒト又は動物の身体器官又は組織の一連の異常及び／又は病理学的状態を速やかに検出するために長年にわたって医療の診断分野で使用されている技術に関する(すなわち、Stark D.D., Bradley W.G.Jr., Eds.: "Magnetic Resonance Imaging", the C. V. Mosby Company, St. Louis, Missouri(USA), 1988)。詳細には、本発明は、新規キレート化剤、特にアミノポリカルボン酸誘導体化合物、及び二価又は三価の常磁性イオンとのその金属キレート及び／又はその塩、並びにM. R. I. 造影剤としてのその用途に関する。

発明の背景

磁気共鳴画像法などの診断画像化技術は、長い間、医学診断に使用されている。組織の識別を改善し、構造の輪郭を描き、又は生理学的機能をモニターするために造影剤を使用することによって、ある場合には、ある種の医学診断の最良の処方への助けとなり、また放射線技師の仕事の有用な助けとなる。

M. R. I. 用造影剤としてアミノポリカルボン酸又はカルボン酸誘導体及びその金属キレートを医学的に使用することは、よく知られている。簡略に述べると、該造影剤は、2つの主要群：直鎖及び環式のものに属するとみなすことができる。

本発明は、直鎖ポリアミノポリカルボン酸誘導体、及び常磁性金属イオン、詳細には Gd^{3+} イオンとのその錯体に関する。

特許文献としては、MRI造影剤の調製における直鎖ポリアミノポリカルボン酸誘導体の使用に関する特許及び特許出願が多い。これらの化合物は、一般的には最も単純な化合物であるN, N, N', N'', N'''-ジエチレントリアミン-ペンタ酢酸 (DTPA) から誘導され、この Gd^{3+} 錯体のメグルミン塩は、MAGNEVIST^(R) として長年の間市販されている。これらの造影剤の安定性、水溶性及び選択性を改善し、その毒性を抑えるために、特許文献は、一般的には該酸のエステル又はアミド誘導体を調製する、或いはジエチレントリアミン

D T P A 骨格のジエチレン単位に置換基を導入することを提案している。該特許文献の一例として、我々は以下を引用することができる：Guerbet EP 661279;Concat Ltd., WO 95/05118;Dibra WO 95/15319;Mallinckrodt WO 94/08630;Green Gross Corp. JP 06016606及びJP 05229998;Mallinckrodt US 5, 141, 740及びUS 5, 077, 037;Cockbain-Nycomed WO 91/15467及びWO 92/11232;Salutar US 4, 889, 931及び4, 858, 451;Abbot Laboratories EP 279307;Nycomed EP 299795;Metasyn Inc. WO 95/28179;Schering EP 680464;並びにこれらの特許刊行物に引用された文献。また、1つ若しくはそれ以上のカルボン酸D T P A基の α 位に置換基が導入されている文献もある;例えば、Bracco EP-B-230893及びUS 5,182,370;Schering WO 96/16928, WO 96/16929, WO 96/26180及びDE 4341724 (肝胆系の画像化に特に有用である、芳香族基を一般的に含む α 誘導体を包含する)。詳細には、肝臓及び胆管の輪郭を最もはっきりさせるのに特に有用である造影剤を作るために、キレート化剤構造への芳香族又は親油性基の導入が詳細に述べられている特許文献もある:the General Hospital Corporation US 4, 899, 755及びWO-A-86/06605。

発明の要約

本発明化合物は、5つのD T P Aカルボン酸基の少なくとも1つの α 位に障害基(hindering group)を有し、該置換基が、 $C_1 - C_{\infty}$ アルキルの直鎖若しくは分岐鎖状の、飽和若しくは不飽和鎖(これは、少なくとも2つの環式、場合により芳香族性の、炭素環若しくは複素環式の、飽和若しくは不飽和の、単独若しくは縮合単位によって置換又は中断されている)のサイズ(dimension)を有することを特徴とするジエチレントリアミンペンタ酢酸誘導体である。

該障害基は、多分、常磁性キレートと、本剤が拡散している液体の生物学的成分との相互作用(ここで、該相互作用によって、我々がヒト再構築血清で測定した驚くほど高い緩和値(relaxivity value)が得られる)に関与している。

本発明の造影剤の緩和値を、食塩水中、又はSeronormTM Humanによって得られたヒト血清、つまりNycomed Pharma AS, Oslo, Norwayによって製造された凍結乾燥ヒト血清中のいずれかで試験した。該SeronormTM から得られた血清は、新鮮な血清と実質的に同等であるため、緩和性(relaxivity)測定において使用す

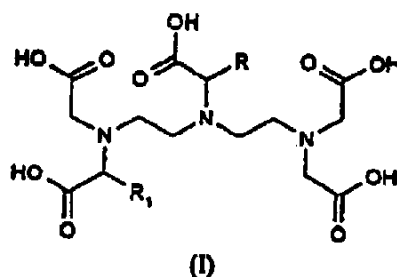
ると、"in vivo"挙動の良好な画像が得られ、更に本試験の優れた再現性が得られる。

本発明の目的化合物は、非常に高い r_1 及び r_2 緩和値を特徴とする。SeronomTM Humanにおいて20 MHz、39℃の温度、0～1 mMの濃度で測定すると、本発明の化合物は、通常 $15 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ と同等であるか、又は好ましくはそれより高い r_1 緩和性を有する。

発明の詳細な開示

本発明は、新規キレート化剤、より詳細には、直鎖のアミノポリカルボン酸誘導体キレート化剤、及びその金属キレート、並びに診断用画像化造影剤の調製、そして詳細には改良された血清緩和性を示す造影剤の調製におけるこのようなキレート化剤及びキレートの使用に関する。

該化合物は、式(I)：



[式中：

Rは、H、或いは直鎖若しくは分岐鎖状の、飽和若しくは不飽和の $C_1 - C_{20}$ アルキル（1つ若しくはそれ以上の $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}-$ 基、及び／又は1つ若しくはそれ以上のN、O、S原子で場合により中断されており、1つ若しくはそれ以上の $-\text{COOH}$ 基及び／又はそのアミド若しくはエステル誘導体で場合により置換されている）であり、ここで該アルキル鎖は、独立して同一若しくは異なった少なくとも2つの、単独若しくは縮合した、環式L残基で中断又は置換されており、

ただし、あるL残基と一緒に縮合している場合、得られる多環式単位は、3を越える環式基を有さず、ここで、

Lは、炭素環若しくは複素環式の、飽和若しくは不飽和若しくは芳香族環式単位（5～6個の原子を有し、独立して同一若しくは異なった1つ若しくはそれ以上のX基で場合により置換されている）であり、ここで、

Xは、OH、ハロゲン、 NH_2 、 NHZ 、 $\text{N}(\text{Z})_2$ 、 $-\text{OZ}-$ 、 $-\text{SZ}$ 、 $-\text{COZ}$ であり、ここでZ基は、独立して、 C_1-C_5 直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル（1つ若しくはそれ以上の $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、又はアルコキシ基で場合により置換されている）であることができるか、或いは該X基は、 $-\text{COOH}$ 基若しくはその誘導体（エステル若しくはアミド基など）、又は $-\text{SOZH}$ 基若しくはそのアミド誘導体であり；

R_1 は、Rと同一であるが、ただし

R及び R_1 は、同時にHであることはできず；

Rが、Hとは異なる場合、 R_1 は、Hであり；

R_1 が、Hとは異なる場合、Rは、Hである]

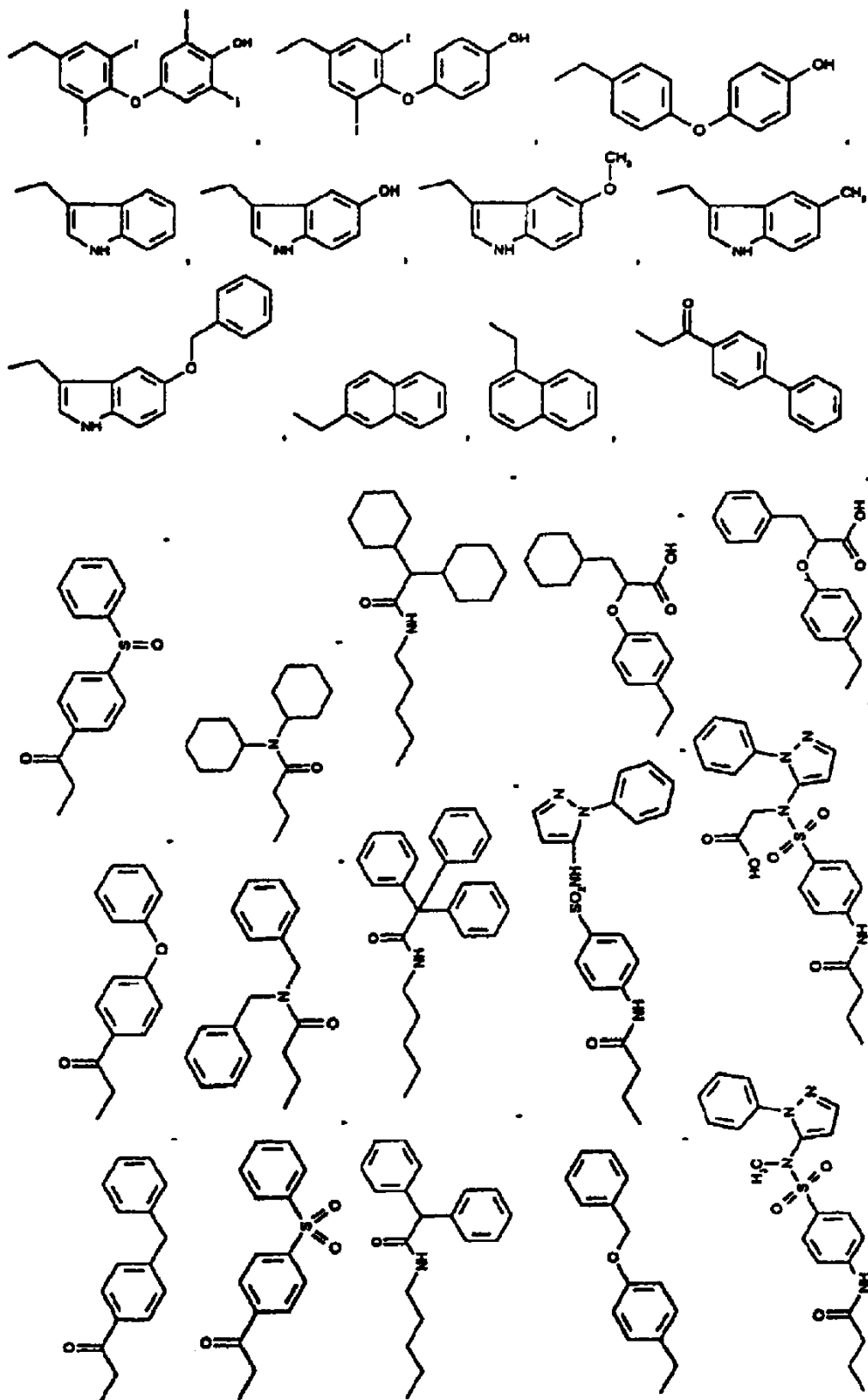
のポリアミノポリカルボン酸誘導体である。

式(I)に包含される化合物は、ラセミ体であるか、又は光学的に活性であるかのいずれかである。

本発明は、更に式(I)のリガンドと、原子番号20～31、39、42～44、49及び57～83の金属イオンとの錯体（特に好ましい金属は、 $\text{Fe}^{(2+)}$ 、 $\text{Fe}^{(3+)}$ 、 $\text{Cu}^{(2+)}$ 、 $\text{Cr}^{(3+)}$ 、 $\text{Gd}^{(3+)}$ 、 $\text{Eu}^{(3+)}$ 、 $\text{Dy}^{(3+)}$ 、 $\text{La}^{(3+)}$ 、 $\text{Yb}^{(3+)}$ 、 $\text{Mn}^{(2+)}$ である）、及び金属キレートが過剰の電荷を有する場合は、生理学的に許容しうる対イオン〔好ましくは有機塩基（第一級、第二級、若しくは第三級アミン、塩基性アミノ酸など）、又はアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属カチオン（ Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、又はその混合物など）から誘導される無機塩基から選択される〕とのその塩を包含する。

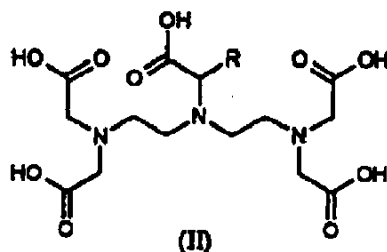
本発明は、更に式(I)の化合物の用途、及びその錯体の塩の用途、並びにそれらを含む診断又は治療の目的のための医薬処方物に関する。

R又は R_1 が、以下の基：



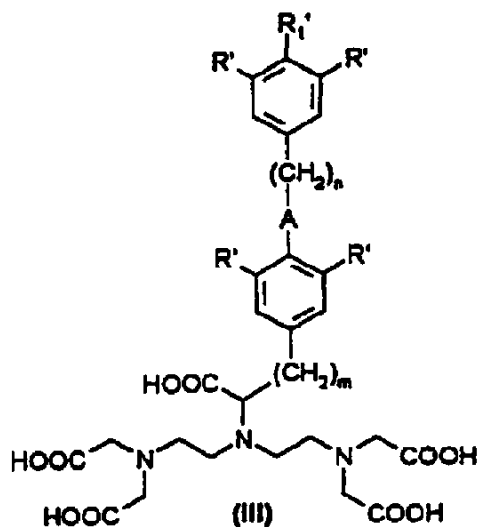
から選択される式 (I) の化合物が好ましい。

式 (I) の化合物のうち、式 (II) :



[式中、 R_1 は、Hであり、Rは、式 (I) について上記で定義したとおりであるが、Hとは異なる] の化合物が、特に好ましい。

式 (II) の化合物のうち、式 (III) :



[式中、

R' は、独立して、H、ハロゲンであり；

R_1' は、H、OH、 $N(R'')_2$ 、 $COOR''$ 、 $-CON(R'')_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NHR''$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシであり；

Aは、直接結合（つまり、介在する原子がない）、 $-O-$ 、 $C=O$ であり、

mは、1～6の整数であり；

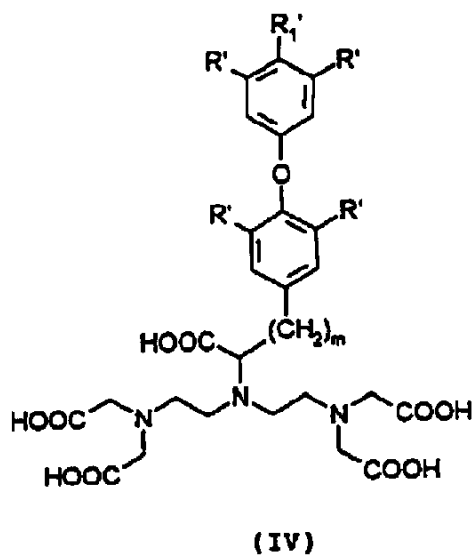
nは、0～2の整数であり；

R'' は、独立してH、又は C_1-C_5 直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル（1～5個の-OH基で場合により置換されている）であり、

ただし、 R'_1 がHである場合、置換基 R' の少なくとも1つは、水素ではない]

の化合物が、好ましい。

式(III)の化合物のうち、式(IV)：



[式中、

R' は、独立してH、ハロゲンであり；

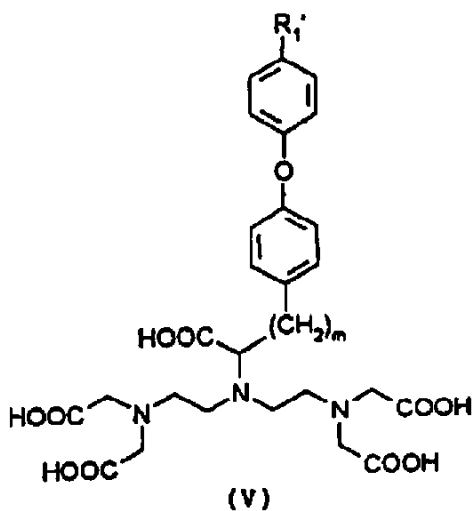
R'_1 は、H、OH、 $N(R'')_2$ 、 $COOR''$ 、 $-CON(R'')_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NHR''$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシであり；

m は、1～6の整数であり；

R'' は、独立して、H、又は C_1-C_5 直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル（1～5個の-OH基で場合により置換されている）であり、

ただし、置換基 R' の少なくとも1つは、水素とは異なる]

の化合物、並びに式(V)：



[式中、

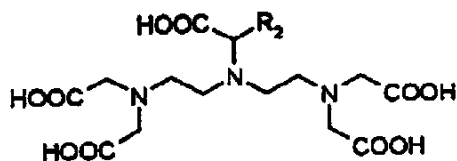
$R'1$ は、OH、 $N(R'')_2$ 、 $COOR''$ 、 $-CON(R'')_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NHR''$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシであり；

m は、1～6の整数であり；

R'' は、独立してH、又は C_1-C_5 直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル（1～5個の-OH基で場合により置換されている）である]

の化合物が、特に好ましい。

式(II)の化合物のうち、式(VI)：



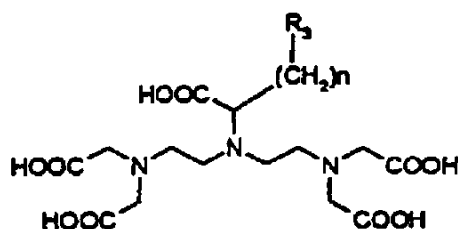
[式中、

R_2 は、 C_1-C_8 アルキル（1つ若しくはそれ以上の $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CO-$ 基、及び／又はN、S原子で場合により中断されており、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R'')_2$ 基で場合により置換されている）であり、ここで該アルキルは、2～3個の飽和若しくは不飽和若しくは芳香族縮

合環を含む多環式単位（該多環式単位は、1つ若しくはそれ以上のN、O、Sで中断されており、そして-OH、-COOH、-NH₂、-N(R'')₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₆-C₂₀アリールアルコキシ基で場合により置換されている）で中断又は置換されており；

R'' は、独立してH、又はC₁-C₅直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル（1～5個の-OH基で場合により置換されている）である]

の化合物もまた好ましく、一般式 (VII)：



(VII)

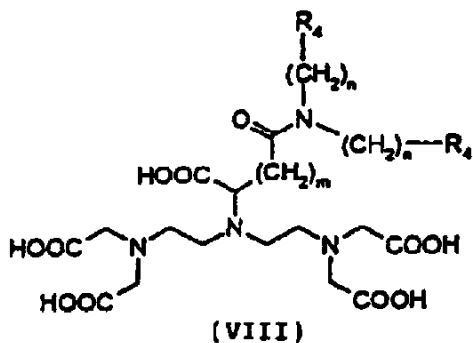
[式中、

R₃は、2～3個の飽和若しくは不飽和若しくは芳香族縮合環を含む多環式単位であり、該多環式単位は、1個若しくはそれ以上のN、O、Sで中断されており、-OH、-COOH、-NH₂、-N(R'')₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₆-C₂₀アリールアルコキシ基で場合により置換されており；

R'' は、独立してH、又はC₁-C₅直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル（1～5個の-OH基で場合により置換されている）であり；

nは、1～6の整数である] の化合物が、特に好ましい。

式 (II) に包含される更なる2群の好ましい化合物は、式 (VIII)：



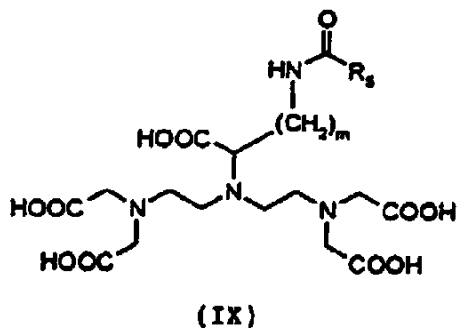
[式中、

m は、1～4の整数であり；

n は、独立して0～2の整数であり； R_4 は、独立して飽和、不飽和若しくは芳香族環（1つ若しくはそれ以上のN、O、S原子で場合により中断されており、1つ若しくはそれ以上の-OH、-COOH、-NH₂、-N(R'')₂、-CON(R'')₂、-SO₃Hで場合により置換されている）であり；

R'' は、独立してH、又はC₁-C₅直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル（1～5個の-OH基で場合により置換されている）である]

の化合物、及び式 (IX)：



[式中、 R_5 は、C₁-C₃アルキル（2～3個の飽和、不飽和若しくは芳香族性の、単独若しくは縮合環（これは、1つ若しくはそれ以上のN、O、Sで場合により中断されており、1つ若しくはそれ以上の-OH、-COOH、-NH₂、-N(R'')₂、-CON(R'')₂、-SO₃Hで場合により置換されている）で中断又は置換されている）であり；

R'' は、独立してH、又はC₁-C₅直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル（1～5

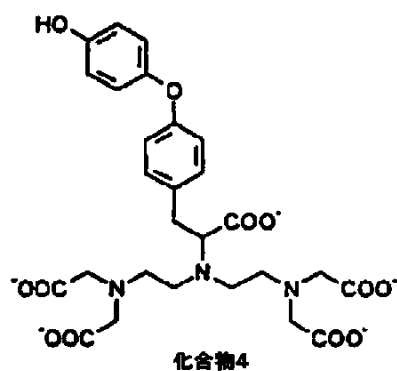
mは、1～6である]の化合物である。

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{HN} - \text{C}(\text{H})_p - (\text{R}_a)_n \\
 | \\
 (\text{CH}_2)_m \\
 | \\
 \text{HOOC} - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH} \\
 | \quad \quad \quad | \quad \quad \quad | \\
 \text{HOOC} \quad \quad \quad \text{HOOC} \quad \quad \quad \text{HOOC}
 \end{array}
 \quad (\text{X})$$

Chemical structures of Compounds 1, 2, and 3 are shown. All three compounds share a common core structure: a 2,4-diiodo-6-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)methyl)phenyl group. The difference lies in the substituent at the 1-position of the phenyl ring.

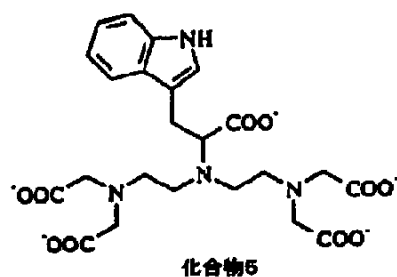
- 化合物1 (Compound 1):** The substituent is a 2,4,6-trihydroxyphenyl group.
- 化合物2 (Compound 2):** The substituent is a 3,5-dihydroxyphenyl group.
- 化合物3 (Compound 3):** The substituent is a 4-hydroxyphenyl group.

式(V)の化合物のうち、式：



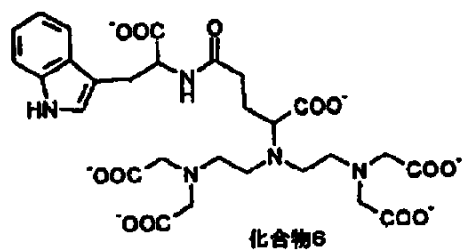
の化合物 4 が、最も好ましい。

式 (VI) の化合物のうち、式：



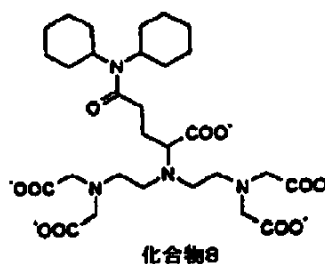
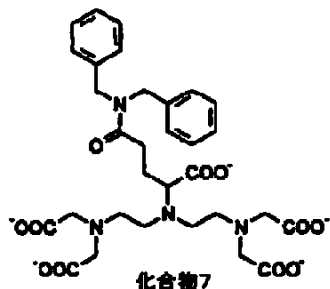
の化合物 5 が、最も好ましい。

式 (VII) の化合物のうち、式：

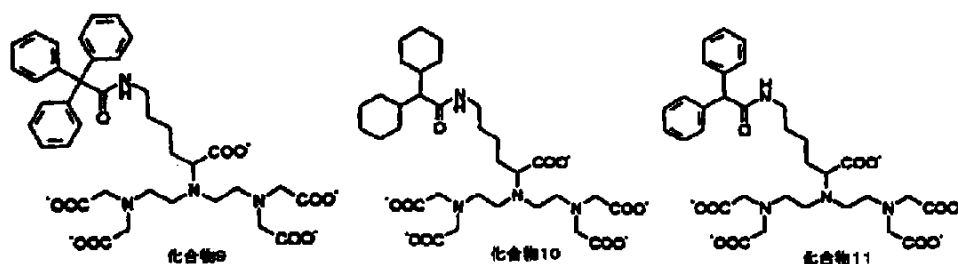


の化合物 6 が、最も好ましい。

式 (VIII) の化合物のうち、それぞれ式：



の化合物7及び8が、最も好ましく、そして式(IX)及び(X)の化合物のうち、それぞれ式：



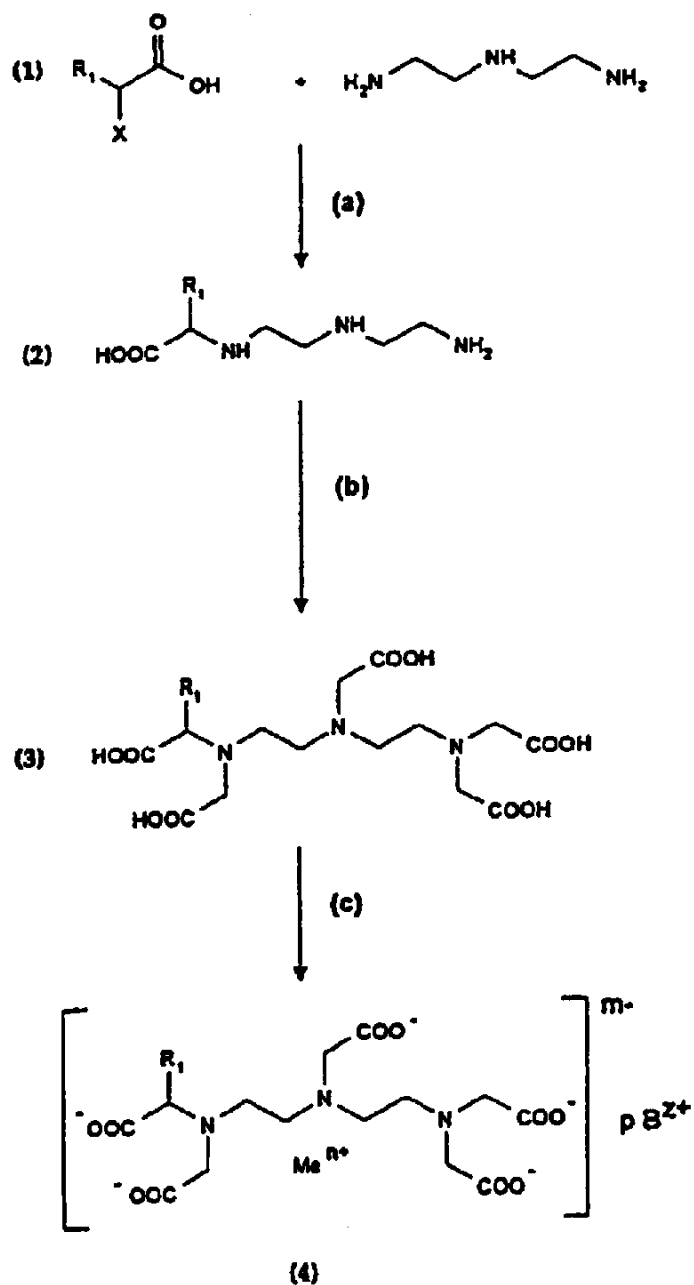
の化合物9～11が、最も好ましい。

本願化合物の調製は、DTPAの中心の窒素原子に結合した酢酸のカルボキシル基の α 位に領域特異的に障害性置換基を導入することを含む。

用いられる好ましい合成法の一つは、天然又は合成 α アミノ酸誘導体から出発する、Rapoport (J. Org. Chem. 1993, 58, 1151-1158) によって導入されたものに関連する。替わりの方法は、グルタミン酸又はリシンなどのシントンを使用することを含み、これにより、a. m. アミノ酸のそれぞれの末端酸又はアミノ官能基を利用して炭素原子からまったく離れた、中心の酢酸残基のカルボキシル基の α 位に障害基を導入することが可能となっている。

適当な前駆体シントンから出発して、米国特許第5,514,510号に開示されている合成法を利用することも可能である。

DTPAの側鎖窒素原子に結合した酢酸基の一つのカルボキシル基の α 位に障害性置換基を導入することに関する限り、以下の合成スキームに従うことができる：



式中、 R_1 は、一般式(I)の化合物について上記で定義したとおりである。

合成は、以下の工程を含む：

(a) 前駆体(1) (ここで、 X は、 Cl 、 Br 又はその他の脱離基である)を、水中、過剰のジエチレントリアミンと、約 50°C の温度で反応させて、ほとんど選択的に化合物(2)を得、これを工程

(b) で、水中、 $\text{pH}10$ で、プロモ酢酸ナトリウムと反応させて、ペンタ酸(3

)を得、これを次の工程

(c)で、原子番号20～31、39、42～44、49、及び57～83の金属の適当な酸化物又は塩(Gd_2O_3 、 $GdCl_3$ など)と、適量の生理学的に許容しうる有機塩基(メグルミンなど)又は無機塩基(そのカチオンは、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、又はそれらの混合物である)と共に反応させて、最終化合物(4)を得る工程。

ここで、 Me^{n+} = 原子番号20～31、39、42～44、49、及び57～83を有する金属元素のイオン(Gd^{3+} など)であり；

nは、該イオンの正の電荷数であり；

mは、金属キレートの全体的な負の電荷数であり；

B^{z+} は、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{++} 、 Ca^{++} 、又はそれらの混合物、或いはそれは、生理学的に許容しうる有機塩基の塩であり；

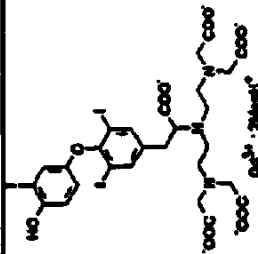
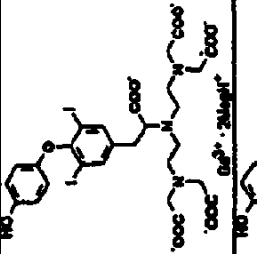
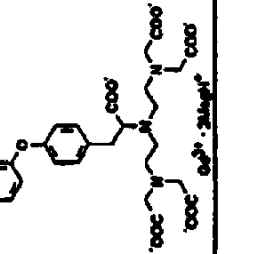
zは、Bの正電荷数であり；

pは、 $p \times z = m$ となるような整数である。

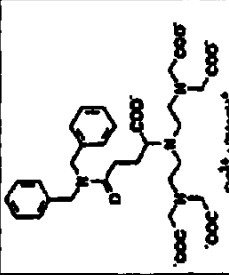
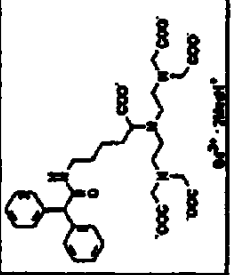
表 1

化合物	構造	緩和性 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)			
		食塩水 (*)		血清 (**)	
		r_1	r_2	r_1	r_2
Gd-DTPA /ジメグルミン		3.77	4.73	4.98	5.43
Gd-BOPTA(S) /ジメグルミン		4.39	5.56	10.8	12.2
Gd-EOB-DTPA(*) /ジメグルミン		5.43	6.15	11.00	12.60
化合物1 Gd 錯体 ジメグルミン塩		17.0	19.0	34.3	39.6

- 続き -

化合物2 Gd 錯体 ジメグルミン塩		12.7	15.0	36.2	42.2
化合物3 Gd 錯体 ジメグルミン塩		6.3	7.0	37.0	42.2
化合物4 Gd 錯体 ジメグルミン塩		5.47	6.27	25.6	29.4

- 続き -

化合物	構造	緩和性 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)			
		食塩水 (*)		血清 (**)	
		r_1	r_2	r_1	r_2
化合物7 Gd 錯体 ジメグルミン塩		5.51	6.18	20.2	23.7
化合物11 Gd 錯体 ジメグルミン塩		5.70	6.45	20.1	23.3

(*) NaCl 0.15 M 水溶液 - pH 7.3 - 20 MHz - 39°C

(**) 0 ~ 1 mM の間 (SeronomTMHuman) - 20 MHz
- 39°C

(5) Bracco EP-B 230893

(6) Schering EP 405704

上記の表1は、本願の化合物によって、血清中で示された高い緩和性を開示しており；好ましい化合物のあるものの r_1 及び r_2 緩和値が、主要な先行技術化合物のあるもの（Gd-DTPAジメグルミン塩（MAGNEVIST[®]））；

Gd-BOPTAジメグルミン塩、及びGd-EOB-DTPAジメグルミン塩

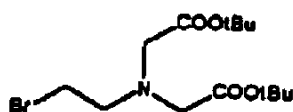
）について測定された対応する r_1 及び r_2 値と比較して報告されている。

表1のデータは、本発明化合物が、SeronomTM Humanで測定すると、驚くほど高い緩和値 r_1 及び r_2 を有することを明らかに示している。

これは、得られる画像の改良、特定部位に特異的な処方の開発、そして造影剤の最適な低投与量の決定に関し、出願の観点から、特に興味深い。

例1

N-(2-ブロモエチル)-N-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル] グリシン 1,1-ジメチルエチルエステル



エタノールアミン (15.15 g, 0.25 mol) を、不活性雰囲気下 0℃ で維持された DMF (400 ml) 中ブROM酢酸tert-ブチル (112.3 g, 0.58 mol) 及び KHCO_3 (62.57 g, 0.62 mol) の懸濁液に10分間滴下した。20℃で22時間ののち、懸濁液を NaHCO_3 の飽和溶液 (400 ml) 及び Et_2O (400 ml) で希釈した。分離ののち、水相を Et_2O (800 ml) で抽出し、有機相を捕集し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。得られた油状物 (100 g) を CH_2Cl_2 (700 ml) に溶解したのち、トリフェニルホスフィン (79.76 g, 0.30 mol) を加えた。この溶液に、0℃に冷却した固形 NBS (53.4 g, 0.30 mol) をゆっくりと加えた。2.5時間後、溶液を濃縮乾固し、 Et_2O (500 ml) で希釈した。塩をろ別し、溶液を Et_2O (500 ml) で希釈したのち、4℃で16時間放置した。塩をろ別し、溶液を濃縮した。油状残渣 (100 g) をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (シリカゲル、95:5 n-ヘキサン/ EtOAc)。かなりの純度を有する画分を捕集し、蒸発乾固すると、目的化合物が得られた (57 g, 0.16 mol)。収率 65%。

ガスクロマトグラフィー滴定: 99% (面積%) クロマトグラフィー法

固定相: DB5 (OV-73)

膜厚：0.25 μm

カラム：30m \times 0.25mm

130 $^{\circ}\text{C}$ でのHe流量：

カラム流量 0.9ml $\cdot\text{min}^{-1}$

分割流量 100ml $\cdot\text{min}^{-1}$

カラム流量+補充 30ml $\cdot\text{min}^{-1}$

隔膜パージ流量 3ml $\cdot\text{min}^{-1}$

検出器供給 (FID)：

H₂圧 1.2バール

空気圧 2.8バール

温度時間配分：

第一回等温：50 $^{\circ}\text{C}$ で0分

勾配：10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

第二回等温：150 $^{\circ}\text{C}$ で10分

注入装置温度：150 $^{\circ}\text{C}$

検出器温度：200 $^{\circ}\text{C}$

注入量：1 μl

サンプル濃度：30mg $\cdot\text{ml}^{-1}$

TLC：Rf 0.4

固定相：シリカゲル

移動相：9：1 n-ヘキサン：EtOAc (v/v)

検出：1N NaOH中0.5%KMnO₄ (w/w)

¹³C-NMR、¹H-NMR、MS及びIRスペクトルは、構造と合致していた。

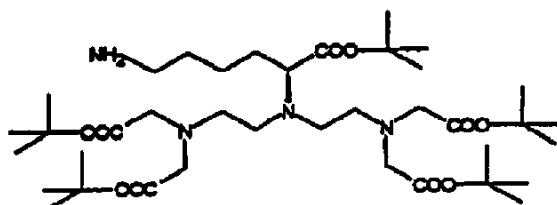
K. F. : 0.1% (w/w)

元素分析 (%)

	C	H	N	Br
計算値	47.73	7.44	3.98	22.68
実測値	47.86	7.50	4.03	22.49

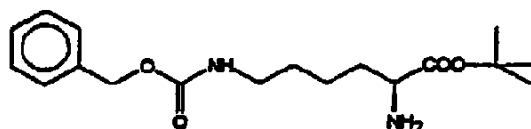
例2

N^2, N^2 -ビス[2-[ビス[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]アミノ]エチル]-L-リシン1,1-ジメチルエチルエステル



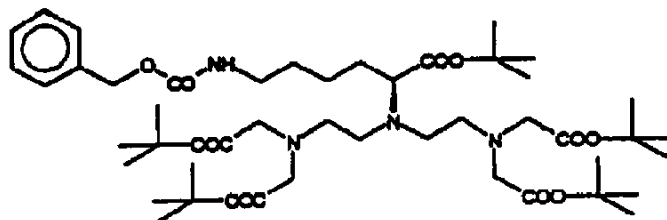
A) N^6 -[(フェニルメトキシ)カルボニル]-L-リシン-1,1-ジメチルエチルエステル

C. A. S. [21957-42-6]



この化合物は、Bentley, P. H.; Stachulski, A. V.. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1983, 1187-1192にしたがって調製した。

B) N^6 -[(フェニルメトキシ)カルボニル]- N^2, N^2 -ビス[2-[ビス[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]アミノ]エチル]-L-リシン1,1-ジメチルエチルエステル



N^6 -[(フェニルメトキシ)カルボニル]-L-リシン1,1-ジメチルエ

チルエステル (80.6 g、0.24 mol) 及び N-(2-ブロモエチル)-N-

[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル] グリシン 1,1-ジメチルエチルエステル (209 g、0.59 mol) (例1にしたがって調製) を MeCN (900 ml) に溶解した。2M、pH8 のリン酸緩衝液 (1,000 ml) を加えたのち、混合物を2時間激しく攪拌した。二相が分離し、水相を新鮮な 2M、pH8 のリン酸緩衝液 (80 ml) に換えた。48時間攪拌したのち、混合物を分離させ、有機相を濃縮乾固して残渣を得、それを CH_2Cl_2 (1,000 ml) に溶解した。溶液を H_2O で洗浄し ($2 \times 50 \text{ ml}$)、乾燥させ、濃縮すると、油状物が得られ、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。

シリカゲルカラム

固定相：シリカゲル 230~400 メッシュ、Merck 社製、商品番号 9385

移動相：4:1 n-ヘキサン/EtOAc

目的生成物 (190 g、0.216 mol) が得られた。収率 90%

この生成物を、さらに精製することなく、以後の工程に使用した。

酸滴定 (CH_3COOH 中 0.1N HClO_4) : 96.8%

TLC : Rf 0.22

固定相：シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck 社製、商品番号 5715

移動相：2/1 n-ヘキサン/EtOAc

検出：1N NaOH 中 1% KMnO_4

HPLC : 95.1% (面積%) クロマトグラフィー法

固定相：Lichrosorb RP-Select B 5 μm

250 \times 4 mm、Merck 社によって充填

温度：45 $^{\circ}\text{C}$

移動相：勾配溶出

A = 水中 0.01M KH_2PO_4 及び 0.017M H_3PO_4

B = CH_3CN

勾配時間配分 分 % A % B

0	90	10
35	40	60
40	40	60
43	30	70
50	30	70

流量：1 ml min⁻¹

検出 (UV)：210 nm

注入量：10 μl

サンプル濃度：1 mg ml⁻¹

計器：Merck社—Hitachi製高圧勾配ポンプシステム (Lachrom L7100ポンプ2基)、Merck社—Hitachi製Lachrom L7200オートサンプラ、Merck社—Hitachi製Lachrom L7300カラムサーモスタット、Merck社—Hitachi製Lachrom L7400 UV検出器

K. F. : < 0.10 %

¹³C-NMR、¹H-NMR、MS及びIRスペクトルは、構造と合致していた。

$[\alpha]_D^{20}$ (c 4.98, CHCl₃)

λ (nm)	589	578	546	436	405	365
$[\alpha]_D^{20}$	-26.40°	-28.03°	-32.13°	-57.81°	-71.44°	-98.87°

元素分析 (%)

	C	H	N
計算値	62.85	8.94	6.37
実測値	63.04	9.20	6.27

C) N₂, N₂-ビス [2- [ビス [2- (1, 1-ジメチルエトキシ) -2-オキソエチル] アミノ] エチル] -L-リシン1, 1-ジメチルエチルエステルMeOH (1 L) 中、前記調製から得た生成物 (180 g、0.2 mol) の溶液に

、5% Pd担持炭（市販品）9 gを加えた。懸濁液を水素雰囲気下20℃で4時間攪拌した（ H_2 3900 ml、0.174 molを消費）。混合物を、Millipore®HA

0.45 μm に通してろ過し、MeOHで洗浄し、溶液を蒸発させた。残渣を0.5N HClに溶解し、溶液を真空下で10分間維持したのち、1N NaOHを加え、

生成物をEt₂Oで抽出した。溶液を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製した。

シリカゲルカラム

固定相：シリカゲル230～400メッシュ、Merck社製、商品番号9385（600 g）

移動相：MeOH

目的化合物（90 g、0.121 mol）が得られた。収率60%

酸滴定（0.1N HCl）：

第一変曲点93.7%

第二変曲点95.3%

当量点pH7.3及び7.8

TLC：Rf 0.08

固定相：シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck社製、商品番号5715

移動相：MeOH

検出：1N NaOH中1%KMnO₄

¹³C-NMR、¹H-NMR、MS及びIRスペクトルは、構造と合致していた。

$[\alpha]^{20}_D$ (c 5.07, CHCl₃)

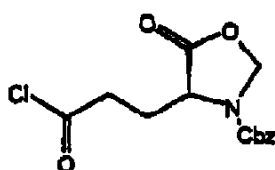
λ (nm)	589	578	546	436	405	365
$[\alpha]^{20}_D$	-27.19°	-28.77°	-33.24°	-59.98°	-74.88°	-104.67°

元素分析 (%)

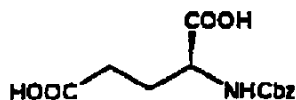
	C	H	N
計算値	61.26	9.74	7.52
実測値	61.43	10.25	7.48

例3

(S) - 5 - オキソ - 3 - [(フェニルメトキシ) カルボニル] - 4 - オキサゾ
リジンプロパノイルクロリド



A) N - [(フェニルメトキシ) カルボニル] - L - グルタミン酸



H₂O (100ml) 中 L - グルタミン酸 (23.5g、160mmol) の懸濁液を、10M NaOH で pH を 8.5 に維持しながら、完全に溶解するまで攪拌した。クロロギ酸ベンジル (35g、205mmol) を 15 分かけて明澄な溶液に加えた。この混合物を、10M NaOH を加えることによって pH を 9 に維持しながら、反応が完了するまで攪拌した。曇った混合物を Et₂O で洗浄したのち (3 × 150ml)、得られた溶液の pH を 1M HCl で 2.1 に調節した。曇った水性混合物を Et₂O で抽出し (2 × 200ml)、有機層を捕集し、蒸発させると、目的生成物が得られた (39.13g、139mmol)。収率 87% HPLC : 97% (面積%) クロマトグラフィー法

固定相 : Lichrosorb RP-Select B 5 μm

250 × 4mm カラム、Merck 社によって充填

温度 : 45 °C

移動相 : 勾配溶出

A = 水中 0.017M H₃PO₄

B = C H₃ C N

勾配時間配分	分	% A	% B
	0	9 5	5
	5	9 5	5
	3 0	2 0	8 0
	4 5	2 0	8 0

流量：1 ml min⁻¹

検出 (UV) : 210 nm

注入量：10 μl

サンプル濃度：1 mg ml⁻¹

計器：Merck社—Hitachi製L6200低圧勾配ポンプ、Merck社—Hitachi製AS2000オートサンプラ、Merck社製T6300カラムサーモスタット、Merck社—Hitachi製L4000 UV検出器

TLC : Rf 0.3

固定相：シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck社製、商品番号5715

移動相：6 : 3 : 1 CHCl₃ : MeOH : 25% NH₄OH水溶液

検出：1M NaOH中1% KMnO₄

B) (S) - 5 - オキソ - 3 - [(フェニルメトキシ) カルボニル] - 4 - オキサゾリジンプロパノイルクロリド

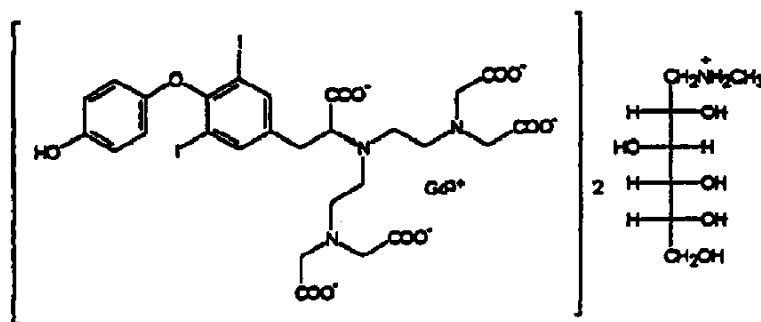
トルエン (400 ml) 中、前記調製から得た生成物 (30 g、107 mmol)、パラホルムアルデヒド (6 g) 及びPTSA (0.3 g) の懸濁液をディーン・スタークトラップ中で還流させた。水の発生が終わると、高温の曇った混合物をろ過し、得られた明澄な溶液を減圧 (2 kPa) 下で蒸発させた。油状残渣をSOCl₂ (150 ml) に溶解した。混合物を室温で3時間攪拌したのち、減圧 (2 kPa) 下で注意深く蒸発させると、油状物が得られ、これを4℃で一夜放置すると、固体になった。粗生成物をヘキサン (200 ml) でスラリー化し、次いでEt₂O (150 ml) でスラリー化すると、表題化合物が得られた (21.7 g、69 mmol)。全体収率65%

HPLC: 95.7% (面積%) クロマトグラフィー法: 前記工程A) と同じ。

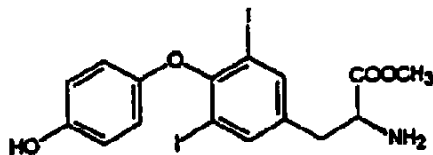
銀滴定 (0.1M AgNO₃): 98.2%

例4

[[N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシナト (5-)] ガドリナート (2-)] ジヒドロゲン化合物と 1-デオキシ-1- (メチルアミノ) -D-グルシトール (1:2)



A) O- (4-ヒドロキシフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシンメチルエステル



MeOH中HClの6M溶液 (8ml、4.8mmol) を、MeOH (12ml) 中 O- (4-ヒドロキシフェニル) 3, 5-ジヨード-L-チロシン (2.12g、5mmol) (Chalmers J. R., Dickson G. T., Elks J. 及び Hems D. A. の “The Synthesis of Thyroxine and Related Substances”, Part V., J. Chem. Soc. (1949), 3424-3433 にしたがって調製) の懸濁液に加えた。得られた明澄な溶液を 20℃ で 4 日間攪拌した。次に、pH7 に達するまで NaHCO₃ 飽和水溶液を混合物に加えて沈殿物を得、それをろ過した。溶液の濃縮により、二回目の沈殿物を得た。二つのサンプルを合わせ、乾燥させると (50℃、1.3kPa)、目的化合物が得られた (2g、3.7mmol)。収率 87%

融点：173℃

酸滴定 (0.1M HClO₄) : 96.1%

HPLC : 98.4% (面積%) クロマトグラフィー法

固定相 : Lichrosorb RP-Select B 5 (?) m

250×4mmカラム、Merck社によって充填

温度 : 45℃

移動相 : 勾配溶出

A = 水中 0.017M H₃PO₄

B = CH₃CN

勾配時間配分	分	% A	% B
	0	95	5
	5	95	5
	30	20	80
	45	20	80

流量 : 1 ml min⁻¹

検出 (UV) : 210nm

注入量 : 10 μl

サンプル濃度 : 1 mg ml⁻¹

計器 : Merck社-Hitachi製高圧勾配ポンプシステム (L6200及びL6000)、Merck社-Hitachi製AS2000オートサンプラ、Merck社製T6300カラムサーモスタット、Merck社-Hitachi製L4500ダイオードアレイ検出器

TLC : Rf 0.64

固定相 : シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck社製、商品番号5715

移動相 : 9 : 1 CH₂Cl₂ : MeOH

検出 : 1M NaOH中1%KMnO₄

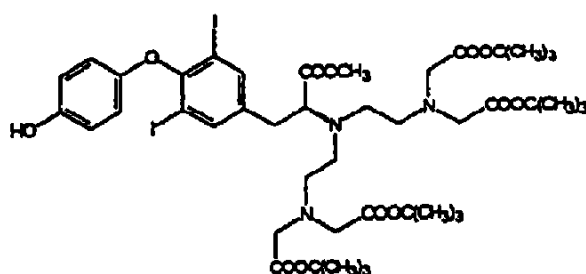
¹³C-NMR、¹H-NMR及びMSスペクトルは、構造と合致していた。

KF : 0.44%

元素分析 (%)

	C	H	I	N	Cl	
計算値	36.65	2.80	47.08	2.60	- -	
実測値	35.32	2.72	45.60	2.57	< 0.1	無水

B) N, N-ビス [2- [ビス [2- (1, 1-ジメチルエトキシ) -2-オキソエチル] アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシフェニル) -3, 5-ジオードーL-チロシンメチルエステル



前記調製から得たエステル (34 g、95 mmol) 及び例 1 にしたがって調製した N- (2-ブロモエチル) -N- [2- (1, 1-ジメチルエトキシ) -2-オキソエチル] グリシン 1, 1-ジメチルエチルエステル (67 g、190 mmol) を CH_3CN (1 L) に溶解し、2M、pH7 のリン酸緩衝液 (1 L) をさらに加えた。混合物を 2 日間激しく攪拌し、分離ののち、更なる N- (2-ブロモエチル) -N- [2- (1, 1-ジメチルエトキシ) -2-オキソエチル] グリシン 1, 1-ジメチルエチルエステル (10 g、28 mmol) 及び新鮮な 2M、pH7 のリン酸緩衝液 (1 L) を有機相に加え、混合物を 16 時間攪拌した。N- (2-ブロモエチル) -N- [2- (1, 1-ジメチルエトキシ) -2-オキソエチル] グリシン 1, 1-ジメチルエチルエステル (13 g、37 mmol) を更に加えたのち、混合物を 8 時間攪拌した。分離ののち、有機相を蒸発乾固した (35℃、1.3 kPa)。残渣を CH_2Cl_2 (750 ml) 中に懸濁させ、ブライン (260 ml) 及び H_2O (30 ml) で洗浄した。明澄な有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させると、油状物 (125 g) が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (固定相：シリカゲル 230~400 メッシュ、Merck 社製、商品番号 9385 (1 kg、100×250 mm) 移動相：7:3 n-ヘキサン:

EtOAc (10L))。目的化合物が得られた (77 g、71 mmol)。収率7

5%酸滴定 (0.1M HClO₄) : 96.4%

TLC : Rf 0.28

固定相 : シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck社製、商品番号5715

移動相 : 7 : 3 n-ヘキサン : EtOAc

検出 : 1M NaOH中1%KMnO₄

HPLC : 98% (面積%) クロマトグラフィー法 : 前記工程A) と同じ。

¹³C-NMR、¹H-NMR、MS及びIRスペクトルは、構造と合致していた。

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.98, CHCl₃)

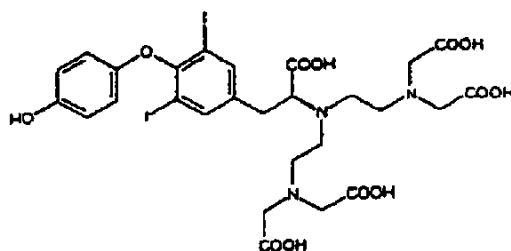
λ (nm)	589	578	546	436	405	365
$[\alpha]_D^{20}$	-35.69°	-38.64°	-44.13°	-79.21°	-97.62°	-134.47°

KF : 0.29%

元素分析 (%)

	C	H	I	N	
計算値	48.85	6.06	23.46	3.88	
実測値	49.13	6.18	22.99	3.85	無水

C) N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシン



0.25M H₂SO₄ (1.65L、412mmol) 中、前記調製から得たペンタエステル (74.5 g、69mmol) の懸濁液を90℃で4時間攪拌した。得ら

れた高温の溶液をろ過したのち、室温に冷却して、白色懸濁液を得た。10M NaOH (150ml、1.5mol)を加えることによってpHを13.5に調節し、混合物を20℃で5時間攪拌して、明澄な溶液を得た。9M H₂SO₄を加えることによってpHを2.25に調節し、得られた懸濁液をろ過すると、遊離リガンドが得られた(56g、67mmol)。収率97%

融点：178℃(分解)

酸滴定(0.1M HClO₄)：102%

錯滴定(0.001M GdCl₃)：99.7%

HPLC：99%(面積%)クロマトグラフィー法

固定相：Lichrospher 100 RP-8 5μm

250×4mmカラム、Merck社によって充填

温度：40℃

移動相：H₃PO₄でpH6に緩衝しながら、n-オクチルアミン(1g)及び0.1M EDTA二ナトリウム塩(10ml)をCH₃CN(300ml)とH₂O(790ml)との混合物に加えることにより、事前に混合した移動相のアイソクラチック溶出を得た。

流量：1ml min⁻¹

検出(UV)：245nm

注入量：10μl

サンプル濃度：1mg ml⁻¹

計器：Merck社-Hitachi製高圧勾配ポンプシステム(L6200及びL6000)、Merck社-Hitachi製AS2000オートサンブラ、Merck社製T6300カラムサーモスタット、Merck社-Hitachi製L4500ダイオードアレイ検出器、Merck社

TLC：Rf 0.44

固定相：シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck社製、商品番号5715

移動相：4：4：2 CHCl₃：MeOH：25%NH₄OH水溶液

検出：1M NaOH中1%KMnO₄

K.F.：0.87%

^{13}C -NMR、 ^1H -NMR、MS及びIRスペクトルは、構造と合致していた。

$[\alpha]^{20}_{\lambda}$ (c 2.48, 1N NaOH)

λ (nm)	589	578	546	436
$[\alpha]^{20}_{\lambda}$	- 4.16°	- 4.24°	- 4.32°	- 4.52°

元素分析 (%)

	C	H	I	N	S	
計算値	38.45	3.71	30.09	4.98	- -	
実測値	38.21	3.63	29.37	4.88	< 0.1	無水

D) [[N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシナート (5-)] ガドリナート (2-)] ジヒドロゲン化合物と1-デオキシ-1- (メチルアミノ) -D-グルシトール (1:2)

1-デオキシ-1- (メチルアミノ) -D-グルシトールの1M溶液 (67.7 ml, 67.7 mmol) を、 H_2O (600 ml) 中、前記調製から得た遊離リガンド (22 g, 25 mmol) の攪拌した懸濁液に加えて、完全に溶解した。次に、1M 1-デオキシ-1- (メチルアミノ) -D-グルシトールでpHを5.5に維持しながら、 H_2O (20 ml) 中 $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (9.3 g, 25 mmol) の溶液を滴下し

た。得られた溶液を Millipore® (HAWP 0.45 μm) に通してろ過し、Amberlite® XAD-1600 ポリスチレン樹脂 (1L) のカラムに装填した。樹脂を H_2O (3L) で溶出し、次いで95:5 H_2O : CH_3CN で溶出した。溶出液を Millipore® (HAWP 0.45 μm) でろ過し、40 ml に濃縮し、0.1M HClでpHを7.2に調節したのち、蒸発乾固すると (1.3 kPa, 40 $^{\circ}\text{C}$, P_2O_5)、表題化合物が得られた (30.5 g, 21.9 mmol)。収率87%融点

: 193℃ (分解)

遊離リガンド (0.001M $GdCl_3$) : <0.1%

HPLC : 99% (面積%) クロマトグラフィー法 : 前記工程C) と同じ。

K. F. : 2.08%

MSスペクトルは構造と合致していた。

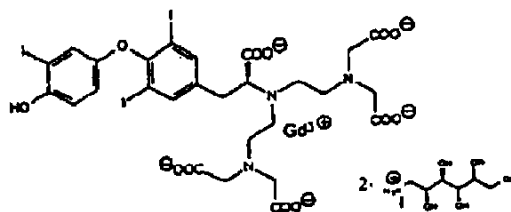
元素分析 (%)

	C	H	Gd	I	N	
計算値	35.48	4.50	11.33	18.29	5.05	
実測値	35.69	4.47	11.55	18.49	5.02	無水

例5

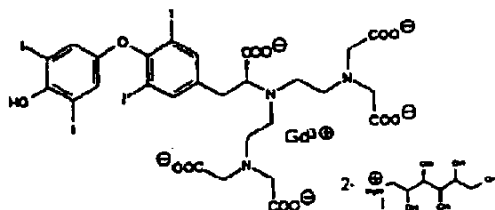
2種の化合物の調製

[[N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシ-3-ヨードフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシナート (5-)] ガドリナート (2-)] ジヒドロゲン化合物と1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール (1:2)

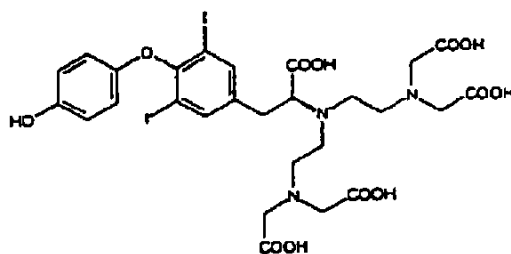


及び

[[N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシ-3, 5-ジヨードフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシナート (5-)] ガドリナート (2-)] ジヒドロゲン化合物と1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール (1:2)



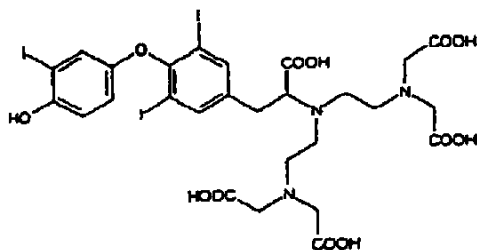
A) N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシン (B 2 1 9 2 0)



この化合物は、例 4 にしたがって調製した。

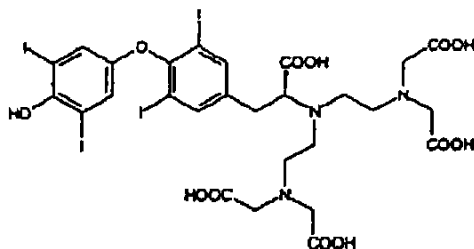
B)

1) N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシ-3-ヨードフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシン



及び

2) N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシ-3, 5-ジヨードフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシン



1M NaOH (58.6ml) を、20℃で、H₂O (150ml) 中N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシン (12.67g、15mmol) の懸濁液に、pH10に達するまで加えた。得られた溶液に、H₂O (100ml) 中I₂ (12.69g、50mmol) 及びKI (21.58g、130mmol) の溶液 (47.7ml、23.7mmol) を、pHスタット装置を用いる1M NaOHの添加によってpH10を維持しながら、4.5時間かけて滴下した。混合物を

Millipore®HA 0.45μmに通してろ過し、37% HCl (42ml、0.5mol) でpH0に酸性化すると、沈殿物が得られ、それをろ過し、乾燥させた (50℃、1.3kPa、P2O₅) (13.3g)。固形分をH₂O中に懸濁させ、2M NaOHをpH9まで加えることによって溶解し、2M HClでpH5まで酸性化したのち、分取HPLCによって精製した。

分取クロマトグラフィー法

固定相: Lichroprep RP-8 25~40μm

250×50mmカラム

温度: 室温

移動相: 段階的勾配溶出

A = 0.01M KH₂PO₄

B = 0.01M KH₂PO₄/CH₃CN 8/2

C = H₂O/CH₃CN 1/1

工程の時間表:	開始(分)	終了(分)	% A	% B	% C	流量 (mL/分)
	0	15	100	0	0	60
	15	92	0	100	0	60
	92	110	0	0	100	60
	110	130	100	0	0	60

検出 (UV) : 210nm

UV検出器減衰: 256

注入量: 100ml

サンプル濃度: 10mg ml⁻¹

計器: Merck社製Prepbar 100

2種の粗リガンドを別々に水(250ml)中に懸濁させ、10M NaOHをpH6まで加えることによって溶解した。2種の溶液を37% HClでpH2.5ま

で酸性化すると、2種の沈殿物が形成し、これらをろ過し、乾燥させると（50℃、1.3kPa、 P_2O_5 ）、生成物（B1）（3.1g、3.2mmol、収率21%）及び（B2）（2.7g、2.5mmol、収率17%）が得られた。

化合物B1

融点：188℃（分解）

酸滴定（0.1N $HClO_4$ ）：95.5%

錯滴定（0.001M $GdCl_3$ ）：96.6%

HPLC：99%（面積%）クロマトグラフィー法：例4の工程A）と同じ。

K. F.：3.84%

^{13}C -NMR、 1H -NMR及びMSスペクトルは、構造と合致していた。

元素分析（%）

	C	H	I	N	
計算値	33.36	3.12	39.28	4.34	
実測値	33.34	2.91	39.14	4.33	無水

化合物B2

融点：194℃（分解）

錯滴定（0.001M $GdCl_3$ ）：96.4%

HPLC：98.6（面積%）クロマトグラフィー法：例4の工程A）と同じ。

K. F.：3.07%

^{13}C -NMR、 1H -NMR及びMSスペクトルは、構造と合致していた。

元素分析（%）

	C	H	I	N	
計算値	29.31	2.67	46.35	3.84	
実測値	29.31	2.57	45.33	3.78	無水

C1) [[N, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-
O-(4-ヒドロキシ-3-ヨードフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシ

ナート（5-）]ーガドリナート（2-）]ジヒドロゲン化合物と1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール（1：2）

1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトールの1M水溶液（5.4ml、5.4mmol）を、H₂O（100ml）中、化合物B1（B22090）（1.94g、2mmol）の懸濁液に、攪拌しながら、完全に溶解するまで滴下した。pHスタット装置を用いる1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトールの1M水溶液の添加によって混合物のpHを6.5に維持しながら、GdCl₃の0.33M溶液（6.2ml、2.05mmol）をゆっくりと加えた。室温で1時間攪拌したの

ち、曇った溶液をMillipore®HA 0.45μmに通してろ過した。溶液をAmberlite®XAD 16-00 ポリスチレン樹脂（200ml）のカラムに装填し、カラムをH₂O（1L）で溶出し、次いで3/1 H₂O/CH₃CN混合物（1L）で溶出した。錯体を含有する画分を合わせ、150mlに濃縮した。得られた溶液をMillipore®HA 0.45μmに通してろ過し、蒸発乾固すると、表題化合物（2.2g、1.45mmol）が得られた。収率76%

融点：163℃（分解）

遊離リガンド（0.001M GdCl₃）：<0.1%

HPLC：99.2（面積%）クロマトグラフィー法

固定相：Lichrospher 100 RP-8 5μm

250×4mmカラム、Merck社によって充填

温度：40℃

移動相：事前に混合した移動相を用いるアイソクラチック溶出：n-オクチルアミン1gを、水650mlと混合したアセトニトリル350mlに加えた。

H₃PO₄で溶液をpH6に緩衝した。

流量：1ml min⁻¹

検出（UV）：210nm

注入量：10μl

サンプル濃度：1mg ml⁻¹

計器:Merck社—Hitachi製高圧勾配ポンプシステム (L6200及びL6000)、Merck社—Hitachi製AS2000オートサンプラ、Merck社製T6300カラムサーモスタット、Merck社—Hitachi製L4500ダイオードアレイ検出器

K. F. : 4. 18%

元素分析 (%)

	C	H	Gd	I	N	
計算値	32.53	4.06	10.39	25.14	4.63	
実測値	32.45	4.00	10.38	25.01	4.59	無水

C) [[N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシ-3, 5-ジヨードフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシナート (5-)] ガドリナート (2-)] ジヒドロゲン化合物と1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール (1:2)

1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトールの1M水溶液 (4. 6ml、4. 6mmol) を、H₂O (100ml) 中、化合物B2 (1. 53g、1. 4mmol) の懸濁液に、攪拌しながら、完全に溶解するまで滴下した。pHスタット装置を用いる1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトールの1M水溶液の添加によって混合物のpHを6. 5に維持しながら、GdCl₃の0. 33M溶液 (4. 2ml、2. 05mmol) をゆっくりと加えた。室温で1時間攪拌したのち、溶液をMillipore®HA 0. 45mに通してろ過し、Amberlite®XAD 16-00 ポリスチレン樹脂 (200ml) のカラムに装填した。カラムをH₂O (1L) で溶出し、次いで3/1 H₂O/CH₃CN混合物 (1L) で溶出した。錯体を含有する画分を合わせ、150mlに濃縮したのち、Millipore®HA 0. 45mに通してろ過した。溶液を蒸発乾固すると、表題化合物が得られた (1. 85g、1. 13mmol)。

収率81%

融点: 153℃ (分解)

遊離リガンド (0. 001M GdCl₃) : <0. 1%

HPLC : 98.8 (面積%) クロマトグラフィー法 : 前記工程C1) と同じ。

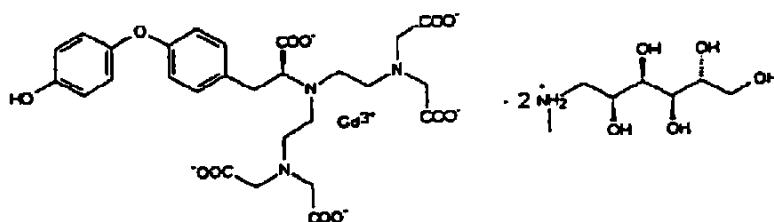
K. F. : 1.73%

元素分析 (%)

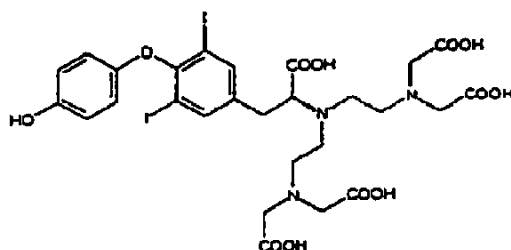
	C	H	Gd	I	N	
計算値	30.03	3.69	9.59	30.96	4.27	
実測値	29.78	3.81	9.43	30.59	4.21	無水

例6

[[N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシフェニル) -L-チロシナート (5-)] ガドリナート (2-)] ジヒドロゲン化合物と 1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール (1:2)

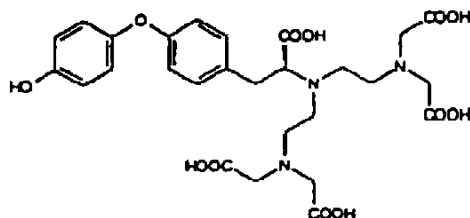


A) N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシン



この化合物は、例4にしたがって調製した。

B) N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシフェニル) -L-チロシン



N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O- (4-ヒドロキシフェニル) -3, 5-ジヨード-L-チロシン (5.1 g、6 mmol) の懸濁液に、1M NaOH (15 ml、15 mmol) を pH7 まで加えたのち、Pd 担持炭 (3 g) を加えた。pH スタット装置を用いる 1M NaOH (11.33 ml、11.33 mmol) の添加によって pH7 を維持しながら、水素雰囲気下 26℃ 及び大気圧で懸濁液を 90 分間攪拌した (H₂ 300 ml、12.2 mmol を消費)。

懸濁液を Millipore® HA 0.45 μm に通してろ過し、6M HCl (7 ml、42 mmol) を、pH が 0.5 に下がるまで溶液に加えたのち、混合物を Amberlite® XAD 16-00 ポリスチレン樹脂 (1 L) のカラムに装填した。カラムを、溶出液中に I⁻ イオンが検出されなくなるまで H₂O で溶出し、2% NaHSO₃ 水溶液 (100 ml) 及び H₂O (2 L) で洗浄し、8/2 H₂O/CH₃CN で溶出して、生成物を得た。溶媒を蒸発させたのち、非晶質残渣を CH₃CN 中に懸濁させ、溶媒を蒸発させた。目的化合物がろ過によって回収される (3.07 g、5.2 mmol) まで、そのような手順を繰り返した。収率 86%

融点: 134℃ (分解)

酸滴定 (0.1N HClO₄): 100.5%

酸滴定 (0.1N NaOH): 97.3%

錯滴定 (0.1N ZnSO₄): 96%

TLC: R_f 0.3

固定相: シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck 社製、商品番号 5715

移動相: 4/4/2 CHCl₃/CH₃OH/25% NH₄OH 水溶液

検出: 1M NaOH 中 1% KMnO₄

HPLC: 99.5 (面積%) クロマトグラフィー法: 例 4 の A) と同じ。

K. F.: 1.38%

^{13}C -NMR、 ^1H -NMR、MS及びIRスペクトルは、構造と合致していた。

元素分析 (%)

	C	H	N	I	
計算値	54.82	5.62	7.10	- -	
実測値	54.17	5.62	7.57	<0.1	無水

$[\alpha]^{20}_D$ (c 2.55, 0.1N NaOH)

λ (nm)	589	578	543	436	405	365
$[\alpha]^{20}_\lambda$	-3.13°	-3.17°	-3.53°	-5.95°	-6.42°	-7.17°

C) [N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O-(4-ヒドロキシフェニル) -L-チロシナート (5-)] ガドリナート (2-)] ジヒドロゲン化合物と1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール (1:2)

1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトールの1M水溶液 (25ml、25mmol) を、 H_2O (200ml) 中、前記調製から得た生成物 (5.32g、9mmol) の懸濁液に、攪拌しながら、完全に溶解するまで滴下した。1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトールの1M水溶液の添加によって混合物のpHを6.5に維持しながら、 GdCl_3 の0.4M溶液 (22ml、8.8mmol)

をゆっくりと加えた。室温で1時間攪拌したのち、溶液をMillipore®HA 0.45μmに通してろ過した。溶液をAmberlite®XAD 16-00ポリスチレン樹脂 (300ml) のカラムに装填し、カラムを水で溶出し、次いで9/1 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 混合物で溶出した。錯体を含有する画分を合わせ、150mlに濃縮したのち、

Millipore®HA 0.45μmに通してろ過した。溶液を蒸発乾固すると、表題化合物が白色固体として得られた (7.79g、6.8mmol)。収率76%

融点: 125°C (分解)

遊離リガンド (0.001M GdCl_3): <0.1%

HPLC: 99.9 (面積%) クロマトグラフィー法

固定相：Lichrospher 100 RP-8 5 μ m

250 \times 4mmカラム、Merck社によって充填

温度：40 $^{\circ}$ C

移動相：事前に混合した移動相を用いるアイソクラチック溶出：n-オクチルア

ミン1gを、水770mlと混合したアセトニトリル230mlに加えた。

H₃PO₄で溶液をpH6に緩衝した。

流量：1ml min⁻¹

検出(UV)：210nm

注入量：10 μ l

サンプル濃度：1mg ml⁻¹

計器：Merck社-Hitachi製L6200低圧勾配ポンプ、Merck社-Hitachi製AS2000オー

トサンプラ、Merck社製T6300カラムサーモスタット、Merck社-Hitachi製L4000

UV検出器

K. F. : 2.98%

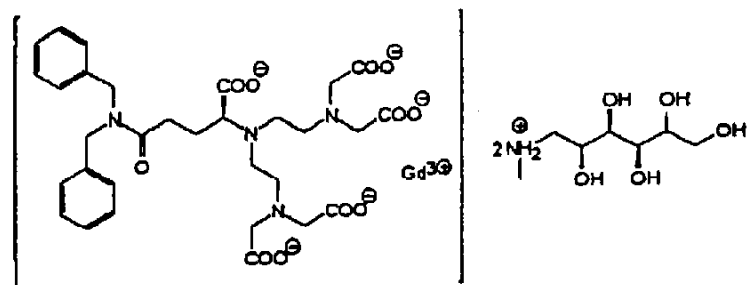
MSスペクトルは構造と合致していた。

元素分析 (%)

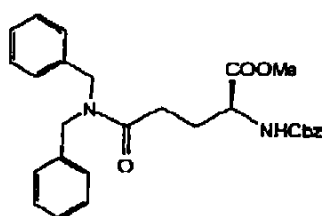
	C	H	N	Gd	
計算値	43.34	5.68	6.16	13.84	
実測値	43.50	5.72	6.15	13.89	無水

例7

[[N², N²-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N,
N-[ビス-(フェニルメチル)]-L-グルタミナート(5-)] ガドリナー
ト(2-)] ジヒドロゲン化合物と1-デオキシー-1-メチルアミノ-D-グル
シトール(1:2)



A) N^2 - [(フェニルメトキシ) カルボニル] - N, N - [ビス (フェニルメチル)] L - グルタミンメチルエステル



CHCl₃ (250ml) 中、例3にしたがって調製した (S) - 5 - オキソ - 3 - [(フェニルメトキシ) カルボニル] - 4 - オキサゾリジンプロパノイルクロリド (33.3g、107mmol) の攪拌した溶液に、ジベンジルアミンを滴下した (214mmol、42.2g、41ml)。得られた混合物をろ過し、溶液を90mlに濃縮し、再びろ過した。明澄な溶液を減圧 (2kPa) 下で蒸発させて、(S) - 5 - オキソ - 4 - [3 - オキソ - 3 - [ビス (フェニルメチル) アミノ] プロピル] - 3 - オキサゾリジincarboxylic acid benzyl ester (50.6g、107mmol) を得て、これを単離しなかった。この中間体を MeOH (300ml) に溶解し、得られた溶液に、MeOH 中 MeONa の 1M 溶液 (110mmol、110ml) を滴下した。得られた混合物を減圧 (2kPa) 下で 200ml に濃縮したのち、1M HCl (150ml) と EtOAc (300ml) との攪拌した混合物に加えた。有機相を 1M HCl (200ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮乾固した (2kPa)。粗生成物 (49g) をフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると (固定相: シリカゲル 230~400 メッシュ、Merck 社製、商品番号 9385 (1kg)。移動相: 7:3 n-ヘキサン: EtOAc (10L))、目的生成物が得られた (40g、84.3mmol)。全

体収率79%

TLC: Rf 0.25

固定相: シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck社製、商品番号5715

移動相: 6:4 n-ヘキサン: EtOAc

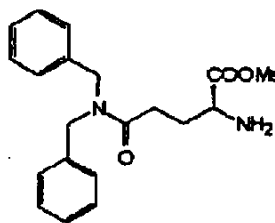
検出: 1M NaOH中1%KMnO₄

HPLC: 99.7% (面積%) クロマトグラフィー法: 例3の工程A) と同じ

。

¹³C-NMR、¹H-NMR及びMSスペクトルは、構造と合致していた。

B) N, N- [ビスー (フェニルメチル)] -L-グルタミンメチルエステル



酢酸 (80ml) 中、前記調製から得た保護された誘導体 (38.2g、80mmol) の攪拌した懸濁液に、酢酸中33% HBr をゆっくりと加え (75ml、412mmol)、その混合物を、ガスの発生が終わるまで攪拌した。次に、2M NaOH の添加によって得られた混合物のpHを2に調節しながら、混合物を注意深く H₂O (500ml) に注加した。溶液を EtOAc で抽出した (3×200ml)。2M NaOH を加えることによって水相のpHを7に調節し、混合物を EtOAc で抽出して (2×150ml)、反応生成物を含有する第一の溶液を得た。第一の抽出に対応する有機相を1M HCl で抽出した (3×200ml)。水相を合わせ、10M NaOH を加えることによってpHを7.4に調節し、得られた混合物を EtOAc で抽出して (3×200ml)、反応生成物の第二の溶液を得た。2種の溶液を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧 (2kPa) 下で濃縮すると、目的のアミノエステル誘導体を得られた (23g、67.6mmol)。収率85%

TLC: Rf 0.68

固定相: シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck社製、商品番号5715

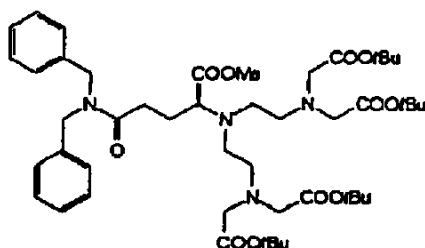
移動相：8：2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$

検出：1M NaOH 中1% KMnO_4

HPLC：98%（面積%）クロマトグラフィー法：例3の工程A）と同じ。

^{13}C -NMR及び ^1H -NMRスペクトルは、構造と合致していた。

C) N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]アミノ]エチル]-N,N-[ビス(フェニルメチル)]-L-グルタミンメチルエステル



2M、pH8のリン酸緩衝液（600ml）を、 CH_3CN （500ml）中N-(2-ブロモエチル)-N-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]グリシン1,1-ジメチルエチルエステル（45.6g、135mmol）（例1にしたがって調製）及び前記調製から得た化合物（22g、64.5mmol）の溶液に加えた。24時間激しく攪拌したのち、二相を分離し、有機相を減圧（2kPa）下で蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 （300ml）に溶解した。得られた溶液を水（200ml）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると（固定相：シリカゲル230～400メッシュ、Merck社製、商品番号9385（1,000g）。移動相：7：3 n-ヘキサン： EtOAc （10L））、目的化合物が得られた（40.7g、46mmol）。収率71%

HPLC：98.6%（面積%）クロマトグラフィー法：例3の工程A）と同じ。

TLC：Rf 0.7

固定相：シリカゲルプレート 60 F_{254} Merck社製、商品番号5715

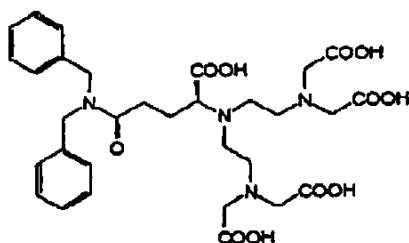
移動相：6：4 n-ヘキサン： EtOAc

検出：1M NaOH中1%KMnO₄

¹³C-NMR、¹H-NMR及びMSスペクトルは、構造と合致していた。

D) N², N²-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N,
N-

[ビス(フェニルメチル)]-L-グルタミン



0.5M H₂SO₄ (500ml、250mmol) を、H₂O (400ml) 中、前記調製から得たペンタエステル (40.6g、46mmol) の懸濁液に加えた。得られた混合物を、60℃で8時間、次いで90℃で2時間攪拌した。室温まで冷却したのち、10M NaOHを加えることによってpHを13.5に調節した。2時間攪拌したのち、98%H₂SO₄を加えることによって混合物のpHを6.0に調節し、明澄な溶液を200mlの最終容量まで濃縮した。98%H₂SO₄を加えることによってpHを2に調節したのち、CH₃CN (30ml)

を加えた。この混合物を、7:1 H₂O/CH₃CNで調節したAmberlite®XAD

1600ポリスチレン樹脂 (1.5L) のカラムに装填した。溶出混合物中のCH₃CNの比を7:1 H₂O/CH₃CNから1:1 H₂O/CH₃CNに増すことによって生成物を回収した。遊離リガンドが得られた (18.5g、28.8mmol)。収率62%

融点：116℃

HPLC：99% (面積%) クロマトグラフィー法：例3の工程A) と同じ。

¹³C-NMR、¹H-NMR及びMSスペクトルは、構造と合致していた。

[α]²⁰ (c4.0、0.1M NaOH)

λ (nm)	589	578	546	436	405	365
$[\alpha]_D^{20}$	+1.00°	+0.75°	+0.85°	+1.15°	+1.20°	+1.37°

元素分析 (%)

	C	H	N	
計算値	57.76	6.25	8.69	
実測値	57.62	6.05	9.05	無水

E) $[N^2, N^2$ -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N, N-ビス(フェニルメチル)]-L-グルタミナート(5-)] ガドリナート(2-)] ジヒドロゲン化合物と 1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール (1:2)

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールの 1 M 溶液 (8.7 ml、8.7 mmol) を、 H_2O (350 ml) 中、前記調製から得た化合物 (16.4 g、25.5 mmol) の懸濁液に、攪拌しながら、完全に溶解するまで滴下した。1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールの 0.5 M 溶液の添加によって混合物の pH を 6.5 に維持しながら、 $GdCl_3$ の 0.482 M 溶液 (52.9 ml、25.5 mmol) をゆっくりと加えた。室温で 1 時間攪拌したのち、溶液を濃縮し

た (2 kPa、最終容量 200 ml、pH 6.17)。この混合物を Amberlite®XAD1600 ポリスチレン樹脂 (1500 ml) のカラムに装填し、カラムを水で溶出し、次いで 3:7 CH_3CN/H_2O 混合物で溶出した。錯体を含有する画分を合わせ、濃縮したのち、得られた曇った溶液を Millipore®HA-0.22 μm に通してろ

過した。1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトールの 0.08 M 溶液を加えて pH を 6.96 に調節したのち、溶液を蒸発乾固させると、表題化合物が得られた (27.55 g、23.2 mmol)。収率 91%

融点: 125°C

HPLC：99.7%（面積%）クロマトグラフィー法

固定相：Lichrospher 100 RP-8 5 μ m

250 \times 4mmカラム、Merck社によって充填

温度：40℃

移動相：事前に混合した移動相を用いるアイソクラチック溶出：n-オクチルアミン1gを、水730ml及び0.1M EDTA 2mlと混合したアセトニトリル270mlに加えた。H₃PO₄で溶液をpH6に緩衝した。

流量：1 ml min⁻¹

検出（UV）：210nm

注入量：10 μ l

サンプル濃度：1 mg ml⁻¹

計器：Merck社-Hitachi製高圧勾配ポンプシステム（L6200及びL6000）、Merck社-Hitachi製AS2000オートサンプラ、Merck社製T6300カラムサーモスタット、Merck社

遊離リガンド（0.001M GdCl₃）：<0.1%

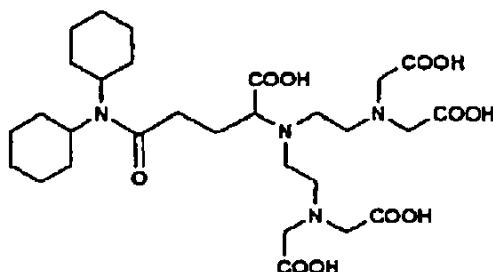
MSスペクトルは構造と合致していた。

元素分析（%）

	C	H	N	Gd	
計算値	45.44	6.03	7.06	13.22	
実測値	45.40	6.16	6.94	13.10	無水

同様な合成方法を用い、（S）-5-オキソ-3-[(フェニルメトキシ)カルボニル]-4-オキサゾリジンプロパノイルクロリド（例3にしたがって調製）及びジシクロヘキシルアミン（市販品）から出発して、以下のリガンド及びそのガドリニウムキレートを得た。

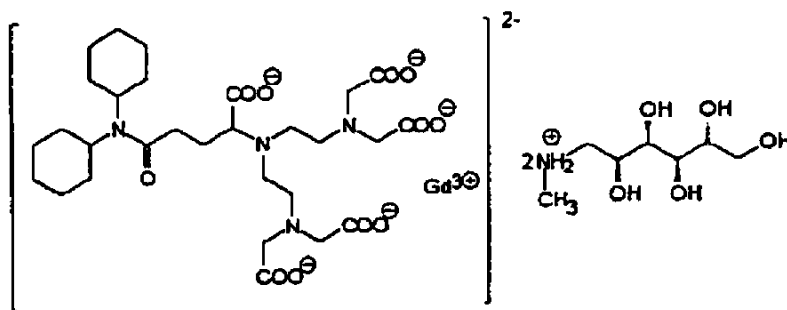
N², N²-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N, N-[ジシクロヘキシル]-L-グルタミン



及び

[[N², N²-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -N, N- [ジシクロヘキシル] -L-グルタミナト (5-)] ガドリナート (2-)] ジヒドロゲン化合物と 1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール

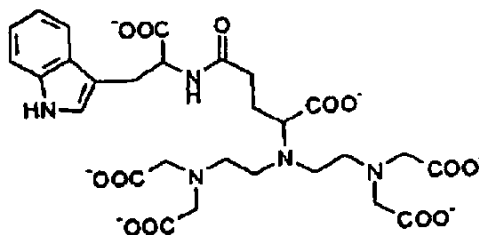
(1:2)



同様な合成方法を用い、以下のリガンド及びそのガドリニウムキレートを得た。

。

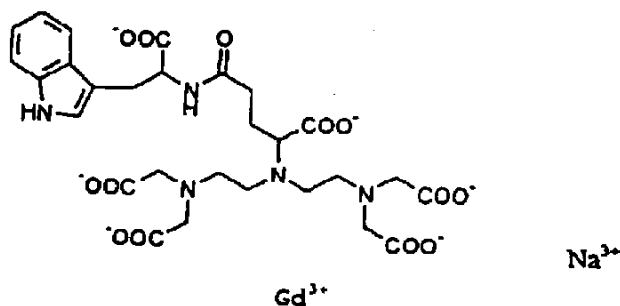
[4-カルボキシ-4- [ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] アミノ] -1-オキソブチル] -L-トリプトファン



及び

[[N- [4-カルボキシ-4- [ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] アミノ] -1-オキソブチル] -L-トリプトファナート (6-

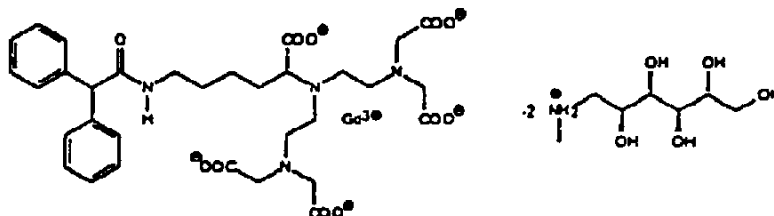
)] ガドリナート (3-)] 三ナトリウム塩



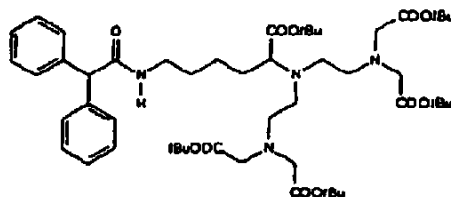
例8

[[N², N²-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -N⁶- (ジフェニルアセチル) -L-リシナート (5-)] ガドリナート (2-)] ジヒドロゲン化合物と 1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール (1 :

2)



A) N², N²-ビス [2- [ビス [2- (1, 1-ジメチルエトキシ) -2-オキソエチル] アミノ] エチル] -N⁶- (ジフェニルアセチル) -L-リシン 1, 1-ジメチルエチルエステル



CHCl₃ (75ml) 中 α-(フェニル) ベンゼンアセチルクロリド (3.46 g、15mmol) (市販品) の溶液を、CHCl₃ (190ml) 中、例2にしたがって調製した N², N²-ビス [2- [ビス [2- (1, 1-ジメチルエトキシ) -2-オキソエチル] アミノ] エチル] -L-リシン 1, 1-ジメチルエチル

エステル (11. 17 g、15 mmol) の溶液に、混合物を 5～10℃に維持しながら滴下した。得られた溶液を NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄した (3×100 ml)。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮乾固すると、油状物 (18 g) が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

カラム：100 mm、 $h=250$ mm

固定相：シリカゲル 230～400 メッシュ、Merck 社製、商品番号 9385 (1 kg)

移動相：7/3 n-ヘキサン/EtOAc

目的生成物が得られた (12. 2 g、13 mmol)。

収率 87%

酸滴定 (0. 1N HClO_4) : 104. 4%

TLC : Rf 0. 21

固定相：シリカゲルプレート 60 F_{254} Merck 社製、商品番号 5715

移動相：7/3 n-ヘキサン/EtOAc

検出：1M NaOH 中 1% KMnO_4

HPLC : 99. 7% (面積%) クロマトグラフィー法

固定相：Lichrosorb RP-Select B 5 μm

250×4 mm カラム、Merck 社によって充填

温度：45℃

移動相：勾配溶出

A = 水中 0. 01M KH_2PO_4 及び 0. 017M H_3PO_4

B = CH_3CN

勾配時間配分	分	% A	% B
	0	95	5
	30	20	80
	45	20	80

流量：1 ml min^{-1}

検出 (UV) : 210 nm、280 nm

注入量：10 μl

サンプル濃度: 1 mg ml^{-1}

計器: Merck社—Hitachi製L6200低圧勾配ポンプ、Merck社—Hitachi製AS2000オートサンプラ、Merck社製T6300カラムサーモスタット、Merck社—Hitachi製L4000 UV検出器

^{13}C -NMR、 ^1H -NMR、MS及びIRスペクトルは、構造と合致していた。

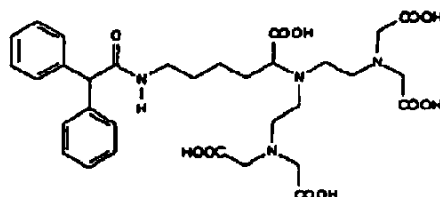
元素分析 (%)

	C	H	N
計算値	66.50	8.80	5.97
実測値	65.99	8.89	5.76

$[\alpha]^{20}_D$ (c 5.00; CHCl_3):

λ (nm)	589	578	546	436	405	365
$[\alpha]^{20}_\lambda$	-22.30°	-24.02°	-27.52°	-49.68°	-41.64°	-86.00°

B) N^2 , N^2 -ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] - N^6 -(ジフェニルアセチル) -L-リシン



CF_3COOH (150 ml、1.95 mmol) 中、前記調製から得たペンタエステル (10.7 g、11.4 mmol) の溶液を N_2 雰囲気下で 18 時間攪拌した。蒸発させたのち (40°C、2 kPa)、残渣を CH_2Cl_2 に溶解し (3 × 100 ml)、そのつど溶媒を蒸発させた (40°C、2 kPa)。粗生成物を 9/1 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 混合物に溶解し、その溶液を Amberlite®XAD 16-00 ポリスチレン樹

脂のカラムに装填した。カラムを H_2O (1.5L) で溶出し、次いで4/1 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ で溶出して、生成物を得た。120mlに濃縮したのち、得られた溶液を Millipore®HA 0.45m に通してろ過し、蒸発させた。非晶質残渣を CH_3CN 中に懸濁させ、溶媒を蒸発させた。目的生成物がろ過によって回収されるまで (5.83 g、8.9mmol) このような手順を繰り返した。収率78%

融点：124℃ (分解)

酸滴定 (0.1N NaOH) : 101.1%

酸滴定 (0.1N HClO_4) : 97.4%

錯滴定 (0.1N GdCl_3) : 96.7%

TLC : Rf 0.36

固定相：シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck社製、商品番号5715

移動相：4/4/2 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\%\text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液

検出：1M NaOH中1% KMnO_4

HPLC : 99.9% (面積%) クロマトグラフィー法：前記工程A) と同じ。

K. F. : 1.08%

¹³C-NMR、¹H-NMR、MS及びIRスペクトルは、構造と合致していた。

元素分析 (%)

	C	H	N	
計算値	58.34	6.43	8.51	
実測値	57.92	6.45	8.66	無水

$[\alpha]^{20}_D$ (c 2.51, 0.1M NaOH)

λ (nm)	589	578	546	436	405	365
$[\alpha]^{20}_\lambda$	-5.97°	-8.32°	-10.27°	-17.91°	-21.26°	-25.12°

C) $[\text{N}^2, \text{N}^2\text{-ビス}[2\text{-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]} -$

N^6 - (ジフェニルアセチル) - L - リシナート (5 -)] ガドリナート (2 -)] ジヒドロゲン化合物と 1 - デオキシ - 1 - メチルアミノ - D - グルシトール (1 : 2)

1 - デオキシ - 1 - メチルアミノ - D - グルシトールの 1 M 水溶液 (17.3 ml、17.3 mmol) を、 H_2O (150 ml) 中、前記調製から得た遊離リガンド (3.95 g、6 mmol) の攪拌した懸濁液に滴下して、明澄な溶液を得た。1 - デオキシ - 1 - メチルアミノ - D - グルシトールの 1 M 水溶液の添加によって混合物の pH を 6.5 に維持しながら、 $GdCl_3$ の 0.4 M 溶液 (14.5 ml、5.8 mmol)

をゆっくりと加えた。室温で 1 時間攪拌したのち、溶液を Millipore® HA 0.45 μm に通してろ過し、Amberlite® XAD 16-00 ポリスチレン樹脂 (300 ml) のカラムに装填した。カラムを水で溶出し、次いで 9/1 H_2O/CH_3CN 混合物で溶出した。錯体を含有する画分を合わせ、150 ml に濃縮したのち、得られ

た溶液を Millipore® HA 0.45 μm に通してろ過した。溶液を蒸発乾固すると、表題化合物が得られた (6.2 g、5.2 mmol)。収率 86%

融点：127 °C (分解)

遊離リガンド (0.001 M $GdCl_3$) : < 0.1%

HPLC : 99.9% (面積%) クロマトグラフィー法

固定相 : Lichrospher 100 RP-8 5 μm

250 × 4 mm カラム、Merck 社によって充填

温度 : 40 °C

移動相 : 事前に混合した移動相を用いるアイソクラチック溶出 : n - オクチルアミン 1 g を、水 720 ml 及び 0.1 M EDTA 2 ml と混合したアセトニトリル 280 ml に加えた。 H_3PO_4 で溶液を pH 6 に緩衝した。

流量 : 1 ml min⁻¹

検出 (UV) : 210 nm

注入量 : 10 μl

サンプル濃度 : 1 mg ml⁻¹

計器:Merck社—Hitachi製L6200低圧勾配ポンプ、Merck社—Hitachi製AS2000オートサンプラ、Merck社製T6300カラムサーモスタット、Merck社—Hitachi製L4000 UV検出器

K. F. : 2. 28%

MSスペクトルは構造と合致していた。

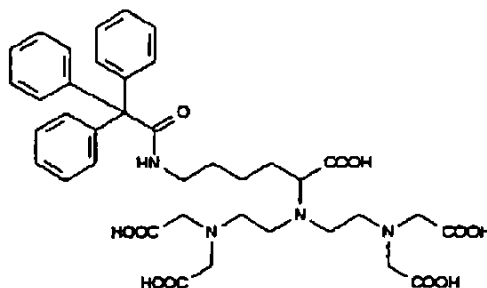
元素分析 (%)

	C	H	N	Gd	Cl	
計算値	45.91	6.11	6.98	13.07	- -	
実測値	46.30	6.24	7.08	13.09	<0.1	無水

同様な合成方法を用い、例2にしたがって調製した N^2 , N^2 -ビス [2- [ビス (2- (1, 1-ジメチルエトキシ) -2-オキソエチル) アミノ] エチル] -L-リシン1, 1-ジメチルエチルエステル及び対応する市販のトリフェニル酢酸 [C. A. S. 595-91-5] から標準的な手法で調製した- (ジフェニ

ル) ベンゼンアセチルクロリドから出発して、以下のリガンド及びそのガドリニウムキレートを得た。

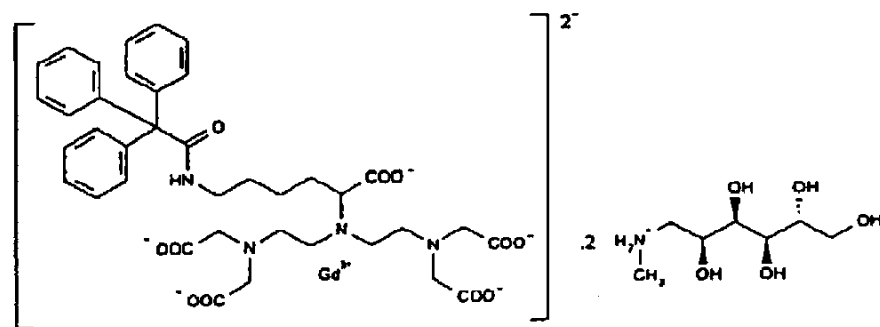
N^2 , N^2 -ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] - N^6 - (トリフェニルアセチル) -L-リシン



及び

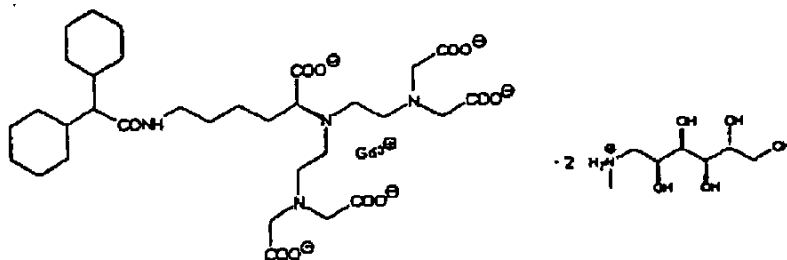
[[N^2 , N^2 -ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] - N^6 - (トリフェニルアセチル) -L-リシナート (5-)] ガドリナート (2-

)] ジヒドロゲン化合物と1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール
(1:2)

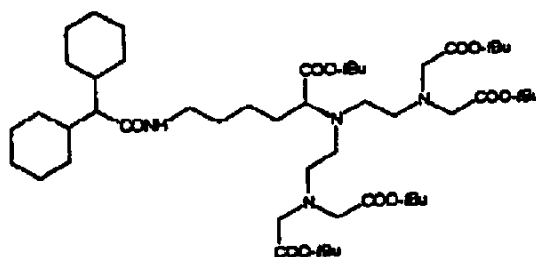


例9

[[N², N²-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -N⁶-
- (ジシクロヘキシルアセチル) -L-リシナート (5-)] ガドリナート (2-)
-] ジヒドロゲン化合物と1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール
(1:2)



A) N², N²-ビス [2- [ビス [2- (1, 1-ジメチルエトキシ) -2-オ
キソエチル] アミノ] エチル] -N⁶- (ジシクロヘキシルアセチル) -L-リ
シン 1, 1-ジメチルエチルエステル



SOCl₂ (3.2 ml、4.5 mmol) 中 α-(シクロヘキシル) シクロヘキシル
酢酸 (市販品) (3.36 g、1.5 mmol) の溶液を 40℃ で 10 分間加熱し、そ

の後、温度を60℃に上げ、20分後、混合物を還流状態で30分間加熱した。溶液を蒸発させ（40℃、2kPa）、残渣をCH₂Cl₂に溶解し（5×4ml）、そのつど溶媒を蒸発させた。最終残渣をCH₂Cl₂（50ml）に溶解し、CHCl₃（150ml）中、例2にしたがって調製したN², N²-ビス[2-[ビス[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]アミノ]エチル]-L-リシン1,1-ジメチルエチルエステル（11g、14.7mmol）の溶液に、混合物を5～10℃に維持しながら滴下した。得られた溶液を、NaHCO₃飽和水溶液で洗浄した（3×100ml）。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮乾固すると、油状物（20g）が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

カラム：60mm、h=350mm

固定相：シリカゲル230～400メッシュ、Merck社製、商品番号9385（0.5kg）

移動相：7/3 n-ヘキサン/EtOAc

目的生成物が得られた（11.3g、11.9mmol）。収率79%

酸滴定（0.1N HClO₄）：95%

TLC：Rf 0.39

固定相：シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck社製、商品番号5715

移動相：8/2 n-ヘキサン/EtOAc

検出：1M NaOH中1%KMnO₄

¹³C-NMR、¹H-NMR及びMSスペクトルは、構造と合致していた。

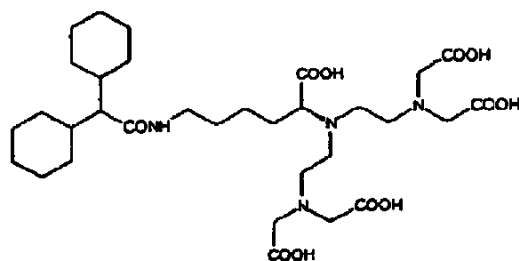
重量減（80℃）：3.81%

元素分析（%）

	C	H	N
計算値	65.65	9.96	5.89
実測値	65.73	10.09	5.78

B) N², N²-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N⁶

— (ジシクロヘキシルアセチル) — L — リシン



CF₃COOH (110ml、1.44mmol) 中、前記調製から得たペンタエステル (9g、9.4mmol) の溶液をN₂雰囲気下で40時間攪拌した。蒸発させたのち (40℃、2kPa)、残渣をCH₂Cl₂に溶解し (5×100ml)、そのつど溶媒を蒸発させた (40℃、2kPa)。粗生成物を9/1 H₂O/

CH₃CN混合物に溶解し、溶液を Amberlite®XAD 16-00 ポリスチレン樹脂

(300ml) のカラムに装填した。カラムをまずH₂O (1.5L) で溶出し、次いで4/1 H₂O/CH₃CN (1.5L) で溶出して、生成物を得た。300ml

に濃縮したのち、得られた溶液を Millipore®HA 0.45m に通してろ過し、100mlの最終容量まで濃縮した。20℃で1時間ののち、沈殿物をろ過し、乾燥させると (40℃、2pKa、P₂O₅)、目的生成物が得られた (3.05g、4.5mmol)。収率48%

融点：145℃ (分解)

酸滴定 (0.1N NaOH) : 95%

錯滴定 (0.001N GdCl₃) : 96.3%

HPLC : 99.2% (面積%) クロマトグラフィー法。

固定相 : Lichrosorb RP-Select B 5 (?) m

250×4mmカラム、Merck社によって充填

温度 : 45℃

移動相 : 勾配溶出

A = 水中0.017M H₃PO₄

B = CH₃CN

勾配時間配分	分	% A	% B
	0	95	5
	5	95	5
	30	20	80
	45	20	80

流量：1 ml min⁻¹

検出 (UV)：210 nm

注入量：10 μl

サンプル濃度：1 mg ml⁻¹

計器：Merck社—Hitachi製高圧勾配ポンプシステム(L6200及びL6000)、Merck社—Hitachi製AS2000オートサンプラ、Merck社製T6300カラムサーモスタット、Merck社—Hitachi製L4500ダイオードアレイ検出器

K. F.：2.09%

¹³C-NMR、¹H-NMR、MS及びIRスペクトルは、構造と合致していた。

元素分析 (%)

	C	H	N	F	
計算値	57.30	8.11	8.35	- -	
実測値	57.58	8.20	8.35	< 0.1	無水

$[\alpha]^{20}$ (c 2.5, 0.1 M NaOH)

λ (nm)	589	578	546	436	405	365
$[\alpha]_{\lambda}^{20}$	-9.80°	-11.48°	-13.44°	-20.72°	-24.12°	-29.80°

C) [[N², N²-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -N⁶- (ジシクロヘキシルアセチル) -L-リシナート (5-)] ガドリナート (2-)] ジヒドロゲン化合物と1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトール (1:2)

1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトールの1M水溶液(9.5ml、9.5mmol)を、H₂O(50ml)中、前記調製から得た遊離リガンド(2.23g、3.3mmol)の攪拌した懸濁液に滴下して、明澄な溶液を得た。1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトールの1M水溶液の添加によって混合物のpHを5.5に維持しながら、GdCl₃の0.1M溶液(32.5ml、3.25mmol)

をゆっくりと加えた。室温で1時間攪拌したのち、溶液をMillipore®HA 0.45μmに通してろ過し、Amberlite®XAD 16-00 ポリスチレン樹脂(200ml)のカラムに装填した。カラムを水(300ml)で溶出し、次いで3/1 H₂O/CH₃CN混合物で溶出した。錯体を含有する画分を合わせ、150mlに濃縮し

たのち、得られた曇った溶液をMillipore®HA 0.45μmに通してろ過した。溶液を20mlまで蒸発させ、0.1MHCl(0.6ml)でpHを8.5~7に修正した。得られた溶液を蒸発乾固すると、表題化合物が得られた(3.6g、3mmol)。収率91%

融点: 152℃(分解)

遊離リガンド(0.001M GdCl₃): <0.1%

HPLC: 99.5%(面積%)クロマトグラフィー法

固定相: Lichrospher 100 RP-8 5μm

250×4mmカラム、Merck社によって充填

温度: 40℃

移動相: 事前に混合した移動相を用いるアイソクラチック溶出: n-オクチルアミン1gを、水600mlと混合したアセトニトリル400mlに加えた。

H₂PO₄で溶液をpH6に緩衝した。

流量: 1ml min⁻¹

検出(UV): 210nm

注入量: 10μl

サンプル濃度: 1mg ml⁻¹

計器: Merck社-Hitachi製高圧勾配ポンプシステム(L6200及びL6000)、Merck社

—Hitachi製AS2000オートサンプラ、Merck社製T6300カラムサーモスタット、Merck社—Hitachi製L4500ダイオードアレイ検出器

K. F. : 2. 46 %

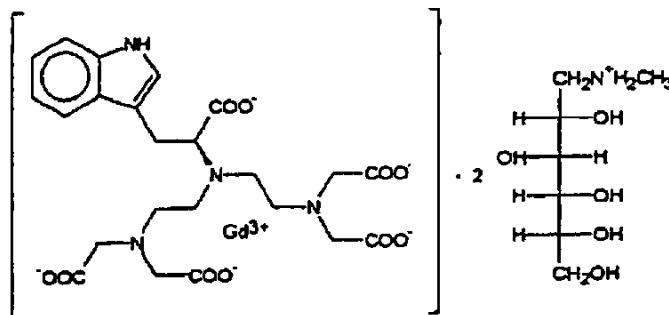
MS及びIRスペクトルは構造と合致していた。

元素分析 (%)

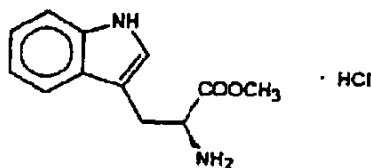
	C	H	Gd	N
計算値	45.46	7.05	12.94	6.91
実測値	45.32	7.16	12.60	6.81

例10

[$[N^2, N^2$ —ビス[2—[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]—L—トリプトファン(5—)]ガドリナート(2—)]ジヒドロゲン化合物と1—デオキシー1—(メチルアミノ)—D—グルシトール(1:2)



A) L—トリプトファンメチルエステル塩酸塩



MeOH中HClの1.2M溶液(440ml、0.528mol)を、MeOH(70ml)中L—トリプトファン(市販品)(30.6g、150mmol)の懸濁液に加えた。得られた明澄な溶液を20℃で5日間攪拌した。溶液を濃縮すると(35℃、1.3kPa)、固形物が得られ、これをMeOH(10ml)中に溶解し

た。Et₂O (300ml) を溶液に加え、混合物を1時間激しく攪拌した。混合物をろ過し、固形分をEt₂O (70ml) で洗浄した。合わせた溶液を100ml の容量まで濃縮し (35℃、1.3kPa)、ろ過した。固形物を合わせ、乾燥させると (40℃、P₂O₅、1.3kPa)、目的生成物が白色固体として得られた (38.5g、149.5mmol)。定量収率。

融点：211℃ (分解)

銀滴定 (0.1M AgNO₃) : 102%

HPLC : 99.7% (面積%) クロマトグラフィー法 : 例4の工程A) と同じ。

TLC : Rf 0.38

固定相 : シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck社製、商品番号5715

移動相 : 9 : 1 CH₂Cl₂ : MeOH

検出 : 1M NaOH中1%KMnO₄

¹³C-NMR、¹H-NMR、MS及びIRスペクトルは、構造と合致していた。

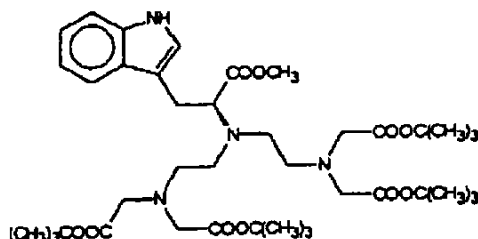
$[\alpha]_D^{20}$ (c 2.2, CH₃OH)

λ (nm)	589	578	546	436	405
$[\alpha]_D^{20}$	+ 17.9°	+ 18.91°	+ 22.01°	+ 45.03°	+ 59.27°

元素分析 (%)

	C	H	N	Cl
計算値	56.58	5.94	11.00	13.92
実測値	56.71	5.97	11.08	13.75

B) N, N-ビス [2- [ビス [2- (1, 1-ジメチルエトキシ) -2-オキソエチル] アミノ] エチル] -L-トリプトファンメチルエステル



CH₂Cl₂ (150ml) 中 L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (12.9 g、50mmol) の懸濁液を、水相の pH が塩基性になるまで NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄した。分離したのち、有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮すると (35℃、1.3kPa)、油状物が得られ、これを CH₃CN (500ml) に溶解した。次に、例 1 にしたがって調製した N-(2-ブロモエチル)-N-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル] グリシン 1,1-ジメチルエチルエステル (17.6 g、50mmol) 及び 2M、pH7 のリン酸緩衝液 (500ml) を加えた。混合物を 3 時間激しく攪拌したのち、N-(2-ブロモエチル)-N-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル] グリシン 1,1-ジメチルエチルエステル (16.7 g、47mmol) を加え、混合物を 16 時間攪拌した。N-(2-ブロモエチル)-N-[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル] グリシン 1,1-ジメチルエチルエステル (3.5 g、10mmol) をさらに加え、3 時間攪拌したのち、反

応を終了させた。相を分離させ、有機相を蒸発乾固させた (35℃、1.3kPa)。残渣を Et₂O (500ml) 中に懸濁させ、ブライン (2×100ml) 及び H₂O (50ml) で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させると、油状物 (39.8 g) が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

シリカゲルカラム

固定相：シリカゲル 230～400 メッシュ、Merck 社製、商品番号 9385 (1kg)
移動相：7:3 n-ヘキサン：EtOAc (10L)。

目的生成物が得られた (6.22 g、34.4mmol)。収率 69%
融点：71℃

酸滴定 (0.1M HClO₄) : 97.4%

TLC : R_f 0.44

固定相 : シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck社製、商品番号5715

移動相 : 6 : 4 n-ヘキサン : EtOAc

検出 : 1M NaOH中1%KMnO₄

HPLC : 99.3% (面積%) クロマトグラフィー法 : 例4の工程A) と同じ

°
¹³C-NMR、¹H-NMR、MS及びIRスペクトルは、構造と合致していた。

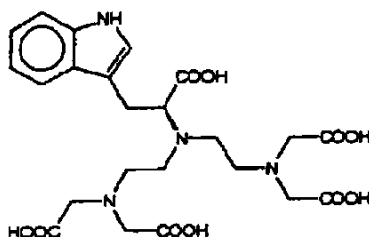
[α]²⁰ (c 2.2, CHCl₃)

λ(nm)	589	578	546	436	405
[α] _λ ²⁰	-17.86°	-18.50°	-21.12°	-38.35°	-47.78°

元素分析 (%)

	C	H	N
計算値	63.13	8.48	7.36
実測値	63.11	8.59	7.10

C) N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -L-トリプトファン



H₂SO₄の0.5M溶液 (162ml、8.1mmol) を、15分かけて、H₂O (160ml) 中、前記調製から得たペンタエステル (24g、31.5mmol) の懸濁液に加えた。混合物を90℃で2.5時間攪拌した。得られた明澄な溶液を冷却

し、6M NaOHを加えることによってpHを13.5に調節した。混合物を20℃で16時間攪拌した。2M HClを加えることによってpHを1.5に調節し、溶液をAmberlite®XAD 1600 ポリスチレン樹脂(1L)のカラムに装填した。9:1 H₂O/CH₃CNで溶出すると、遊離リガンドが得られた(13.3g、25.4mmol)。収率80%

融点: 142℃(分解)

酸滴定(0.1M NaOH): 103.2%

酸滴定(0.1M HClO₄): 102.9%

錯滴定(0.1M ZnSO₄): 103%

錯滴定(0.001M GdCl₃): 103%

HPLC: 98.8%(面積%) クロマトグラフィー法: 例4の工程A)と同じ。

TLC: Rf 0.08

固定相: シリカゲルプレート 60 F₂₅₄ Merck社製、商品番号5715

移動相: 6:3:1 CHCl₃:MeOH:25%NH₄OH水溶液

検出: 1M NaOH中1%KMnO₄

K. F.: 4.16%

¹³C-NMR、¹H-NMR、MS及びIRスペクトルは、構造と合致していた。

$[\alpha]^{20}_D$ (c 2.6, 0.02N NaOH)

$\lambda(\text{nm})$	589	578	546	436
$[\alpha]^{20}_D$	-13.34°	-14.07°	-16.18°	-26.92°

元素分析(%)

	C	H	N	
計算値	52.87	5.79	10.72	
実測値	53.09	5.94	10.71	無水

D) [[N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -L-トリプトファン- (5-)] ガドリナート (2-)] ジヒドロゲン化合物と1-デオキシ-1- (メチルアミノ) -D-グルシトール (1:2)

H₂O (970 ml) 中、前記調製から得た遊離リガンド (9.4 g、17.5 mmol)、Gd₂O₃ (3.17 g、8.77 mmol) 及び 1.01 M 1-デオキシ-1- (メチルアミノ) -D-グルシトール (31.62 ml、32 mmol) の混合物を 50℃

で 16 時間攪拌した。混合物を Millipore® (HAWP 0.45 µm) に通してろ過し、Amberlite® XAD-1600 ポリスチレン樹脂 (1 L) のカラムに装填した。95:5 H₂O:CH₃CN で溶出することによって生成物を得た。溶出液を 1 L に濃縮し、1 M 1-デオキシ-1- (メチルアミノ) -D-グルシトール溶液で pH を 7 に調節したのち、蒸発乾固すると (1.3 kPa、40℃、P₂O₅)、表題化合物が得られた (18.1 g、17 mmol)。収率 97%

融点: 148℃ (分解)

遊離リガンド (0.001 M GdCl₃): <0.1%

HPLC: 98.6% (面積%) クロマトグラフィー法

固定相: Lichrospher 100 RP-8 5 µm

250×4 mm カラム、Merck 社によって充填

温度: 40℃

移動相: 事前に混合した移動相を用いるアイソクラチック溶出: n-オクチルアミン 1 g を、水 730 ml と混合したアセトニトリル 270 ml に加えた。

H₃PO₄ で溶液を pH 6 に緩衝した。

流量: 1 ml min⁻¹

検出 (UV): 210 nm

注入量: 5 µl

サンプル濃度: 1 mg ml⁻¹

計器: Merck 社-Hitachi 製高圧勾配ポンプシステム (L6200 及び L6000)、Merck 社-Hitachi 製 AS2000 オートサンブラ、Merck 社製 T6300 カラムサーモスタット、M

erck社—Hitachi製L4500ダイオードアレイ検出器、Merck社

K. F. : 3. 6 6 %

MSスペクトルは構造と合致していた。

元素分析 (%)

	C	H	Gd	N	O	
計算値	41.64	5.76	14.74	7.87	29.98	
実測値	41.98	5.90	14.63	7.82	29.30	無水

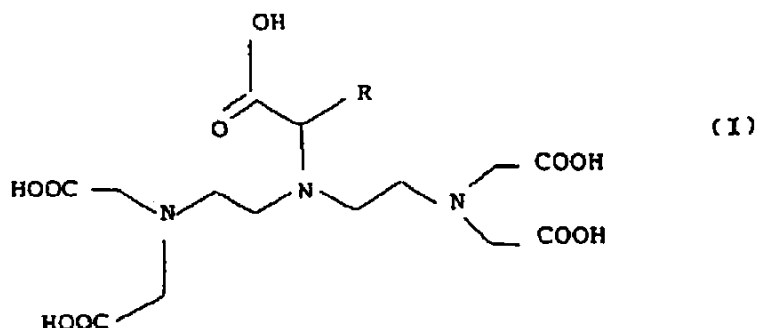
【手続補正書】

【提出日】平成11年9月1日(1999. 9. 1)

【補正内容】

請求の範囲

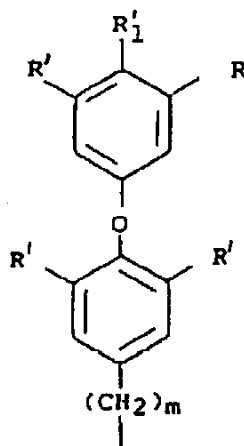
1. ラセミ体及び光学的に活性な両方の形の一般式(I):



[式中:

Rは、以下:

a)



[式中、

R' は、独立してH、ハロゲンであり;

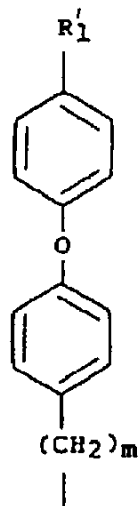
R'1は、H、OH、N(R'')₂、COOR''、-CON(R'')₂、-SO₃H、
-SO₂NHR''、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシであり;

mは、1~6の整数であり;

R'' は、独立して、H、又はC₁-C₅直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル(1~5個の-OH基で場合により置換されている)であり、

ただし、置換基 R' の少なくとも1つは、水素とは異なる]、

b)



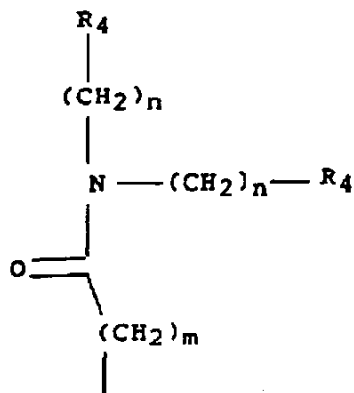
[式中、

R'_1 は、 OH 、 $\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 COOR'' 、 $-\text{CON}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}''$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシであり；

m は、1～6の整数であり；

R'' は、独立して H 、又は C_1-C_5 直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル（1～5個の $-\text{OH}$ 基で場合により置換されている）である]、

c)



[式中、

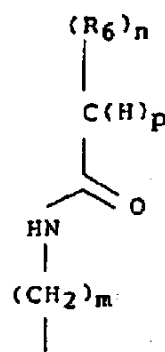
m は、1～4の整数であり；

n は、独立して0～2の整数であり；

R_4 は、独立して飽和、不飽和若しくは芳香族環（1つ若しくはそれ以上のN、O、S原子で場合により中断されており、1つ若しくはそれ以上の-OH、-COOH、-NH₂、-N(R'')₂、-CON(R'')₂、-SO₃Hで場合により置換されている）であり；

R'' は、独立してH、又はC₁-C₅直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル（1～5個の-OH基で場合により置換されている）である]、

d)



[式中、

R_6 は、飽和、不飽和若しくは芳香族5-又は6-員環（1つ若しくはそれ以上のN、O、Sで場合により中断されている）であり；

m は、1～6であり；

n は、2又は3であり；

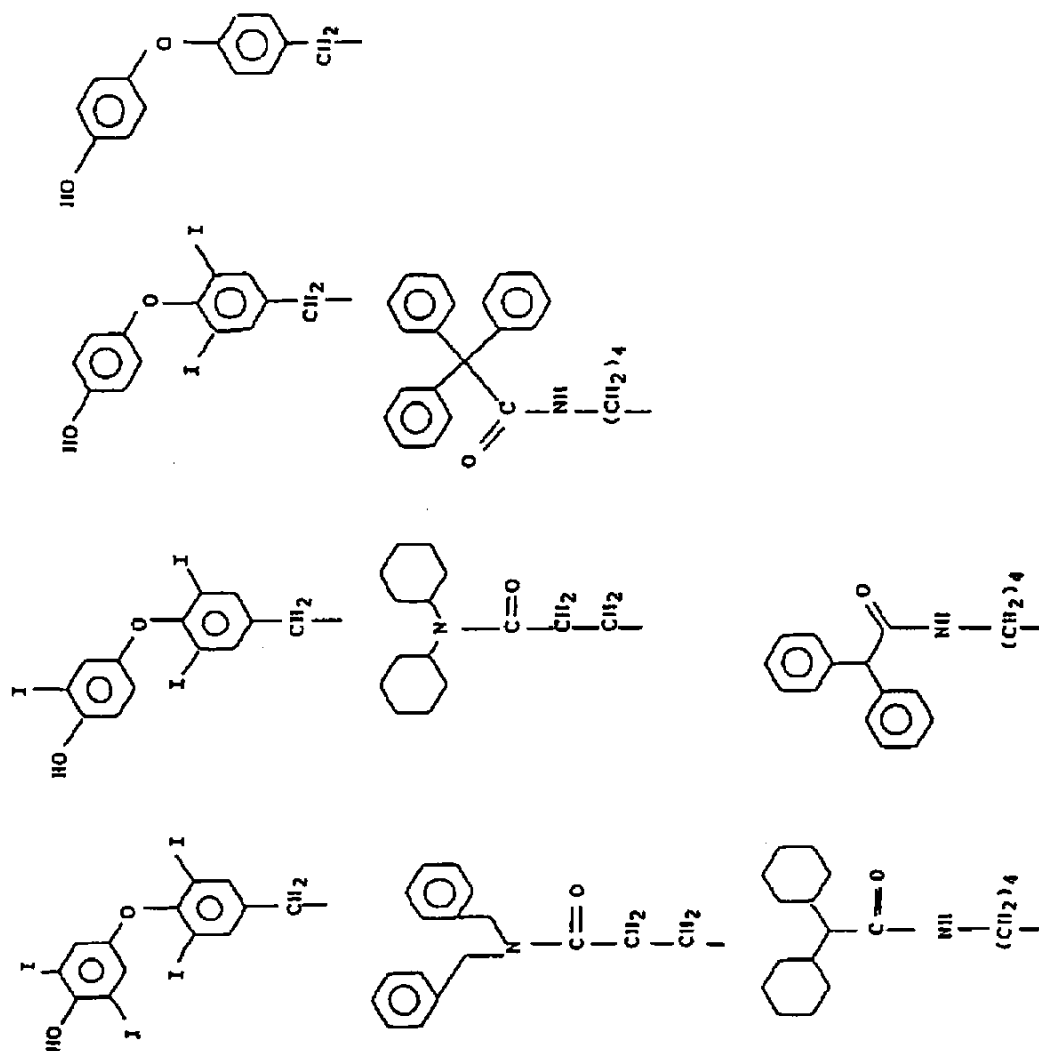
p は、0又は1であり；

ただし、 $p + n = 3$ である]

からなる群から選択される]

の化合物。

2. R が、以下：



3. 原子番号20～31、39、42～44、49、及び57～83の金属イオンとの錯体、及び第一級、第二級、若しくは第三級アミン、又は塩基性アミノ酸から選択される生理学的に許容しうる有機塩基、或いはそのカチオンが、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、若しくはその混合物である無機塩基とのその塩の形の、請求項1又は2に記載の化合物。

5. N, N-ビス [2- [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -O-

4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシン;

N, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(4-ヒドロキシフェニル)-L-チロシン;

N, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(3, 5-ジヨード-4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシン;

N, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(3-ヨード-4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシン;

N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N, N-ビス(フェニルメチル)-L-グルタミン;

N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N, N-ジシクロヘキシル)-L-グルタミン;

N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]- N^6 -(ジフェニルアセチル)-L-リシン;

N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]- N^6 -(トリフェニルアセチル)-L-リシン;

N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]- N^6 -(ジシクロヘキシルアセチル)-L-リシン;

からなる群から選択される、請求項1～3に記載の化合物。

6. 以下の群:

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成したN, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシン(1:2)のガドリニウム錯体;

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成したN, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(4-ヒドロキシフェニル)-L-チロシン(1:2)のガドリニウム錯体;

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成したN, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-O-(3, 5-ジ

ヨード-4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシン(1:2)の

ガドリニウム錯体；

N, N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノエチル]-O-(3-ヨード-4-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジヨード-L-チロシンのガドリニウム錯体；

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成した N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N, N-ビス(フェニルメチル)]-L-グルタミン(1:2)のガドリニウム錯体；

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成した N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]-N, N-[ジシクロヘキシル]-L-グルタミン(1:2)のガドリニウム錯体；

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成した N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]- N^6 -(ジフェニルアセチル)-L-リシン(1:2)のガドリニウム錯体；

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成した N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]- N^6 -(トリフェニルアセチル)-L-リシン(1:2)のガドリニウム錯体；

1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成した N^2 , N^2 -ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]- N^6 -(ジシクロヘキシルアセチル)-L-リシン(1:2)のガドリニウム錯体；

から選択される、請求項3記載の常磁性キレート。

7. SeronormTM Humanで再構築されたヒト血清における、0~1 mMの濃度、20 MHz、39℃における緩和値(r_1 、 r_2)が、 $15\text{ s}^{-1}\text{ mM}^{-1}$ より高いか、又は同一であることを更に特徴とする、請求項1~6に記載の化合物。

8. 請求項1~6に記載の錯体キレートの少なくとも1つ、又は生理学的に許容しうるその塩を含有する、磁気共鳴画像法用造影診断用医薬組成物。

9. 核磁気共鳴の使用によるヒト又は動物の身体器官及び/又は組織の画像化の

ための、請求項8記載の医薬組成物。

10. 核磁気共鳴の使用によるヒト又は動物の身体器官及び／又は組織の画像を得るためのM. R. I. 用診断処方物の調製のための、請求項1～6に記載の化

合物の錯体キレート、又はその塩の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 97/03997
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07C229/36 C07C229/22 A61K49/00 C07D289/28 C07C237/06 C07C237/04 C07C233/48 C07C233/51		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07C A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 514 810 A (PLATZEK JOHANNES ET AL) 7 May 1996 see column 2, line 39 - column 3, line 18 ---	1-10
A	DE 43 41 724 A (SCHERING AG) 8 June 1995 see examples 11,12 see claims -----	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 November 1997		18.11.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5010 Patenthaus 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 346-2044, Tx. 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 340-9016		Authorized officer Pauwels, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern. of Application No.
 PCT/EP 97/03997

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5514810 A	07-05-96	DE 19508058 A	22-08-96
		US 5676926 A	14-10-97

DE 4341724 A	08-06-95	AU 1067595 A	19-06-95
		CA 2177977 A	08-06-95
		CN 1136805 A	27-11-96
		WO 9515306 A	08-06-95
		EP 0731784 A	18-09-96
		HU 74389 A	30-12-96
		JP 9506347 T	24-06-97
		NO 962243 A	01-08-96
		ZA 9489604 A	15-08-95

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード(参考)
C 0 7 C 233/51		C 0 7 C 233/51	
237/04		237/04	Z
237/06		237/06	
C 0 7 D 209/20		C 0 7 D 209/20	
// C 0 7 F 5/00		C 0 7 F 5/00	D

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 ヴィルトゥアーニ, マリオ
イタリア国、イー20134 ミラノ、ヴィ
ア・エ・フォッリ、50

【要約の続き】

はそのカチオンが、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、若しくはその混合物である無機塩基とその塩。該化合物は、磁気共鳴画像法における造影剤として有用であり、ヒト血清において改善された緩和性を有する。